



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΩΝ  
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ STENTS"**

υπό

**ΧΡΗΣΤΟΥ Ι. ΜΑΝΤΖΙΟΥ**

ειδικευόμενου Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

### **Επιβλέπων:**

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

1. Γεώργιος Γιαννακούλας, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**Antithrombotic Therapy after Coronary Stent Thrombosis**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ολοκληρώνοντας το πρόγραμμα των μεταπτυχιακών μου σπουδών, θα ήθελα στο σημείο αυτό να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, Καθηγητή Καρδιολογίας στο τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τις σημαντικές υποδείξεις και επισημάνσεις του που με βοήθησαν να φέρω εις πέρας την παρούσα εργασία.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ανάθεση ενός πολύ ενδιαφέροντος θέματος πάνω στον τομέα της θρόμβωσης και αντιθρομβωτικής αγωγής.

## Περίληψη

**Σκοπός:** Η θρόμβωση των στεφανιαίων stents είναι ένα σπάνιο φαινόμενο που ωστόσο έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες για τους ασθενείς. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναζητηθεί η βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία στους ασθενείς που υφίστανται θρόμβωση στα στεφανιαία stents τους.

**Μεθοδολογία:** Για την ολοκλήρωση της εργασίας, πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και παρατίθενται συστάσεις πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών καθώς και δεδομένα από μετα-αναλύσεις, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καταγραφές και προηγούμενες ανασκοπήσεις των τελευταίων 15 ετών.

**Αποτελέσματα:** Τα τελευταία έτη έχει παρατηρηθεί πως κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν αντίσταση στην χορηγούμενη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent, με βασική αιτία την παρουσία πολυμορφισμών του κυτοχρώματος CYP2C19 του ήπατος. Όσον αφορά την βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή στους ασθενείς με θρόμβωση του stent, φαίνεται να υπερέχουν οι νεότεροι P2Y12 παραγόντες σε σχέση με την κλοπιδογρέλη στο πλαίσιο χορήγησης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη, ενώ η προσθήκη αντιπηκτικής αγωγής έχει έως τώρα οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα.

**Συμπεράσματα:** Συμπερασματικά, οι ασθενείς που έχουν υποστεί θρόμβωση στα στεφανιαία τους stents, χρήζουν ενίσχυσης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής τους αγωγής με πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη σε συγχορήγηση με ασπιρίνη. Μάλιστα προτείνεται η παράταση της αγωγής αυτής για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών, εφόσον δεν έχουν εμφανισθεί αιμορραγικά επεισόδια.

**Λέξεις κλειδιά:** αντιθρομβωτική αγωγή μετά τη θρόμβωση στεφανιαίων stents, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά τη θρόμβωση στεφανιαίων stents, εξέλιξη των στεφανιαίων stents, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αντίσταση στην κλοπιδογρέλη

## **Abstract**

**Aim:** Coronary stent thrombosis is a rare phenomenon, although it has significant clinical consequences for the patient. The aim of this study is to seek the optimal antithrombotic therapy in patients undergoing thrombosis in their coronary stents.

**Methods:** In this study, there are presented a review of the international literature and recommendations of recent guidelines as well as data from meta-analyzes, randomized clinical trials, records, and previous reviews of the last 15 years.

**Results:** In recent years, it has been observed that some patients develop resistance to the administered antiplatelet therapy which leads to an increased risk of stent thrombosis, mainly due to the presence of polymorphisms in cytochrome CYP2C19 of the liver. In terms of optimal antithrombotic therapy in patients with stent thrombosis, the newer P2Y<sub>12</sub> agents appear to be superior to clopidogrel in dual antiplatelet therapy with aspirin, while the addition of anticoagulant therapy has so far led to conflicting results.

**Conclusions:** In conclusion, patients who have undergone thrombosis in their coronary stents need to upgrade their dual antiplatelet therapy with prasugrel or ticagrelor in combination with aspirin. In fact, it is recommended to extend this treatment for a period of more than 12 months, as long as no bleeding episodes have been occurred.

**Key words:** antithrombotic therapy after coronary stent thrombosis, antiplatelet therapy after coronary stent thrombosis, evolution of coronary stents, dual antiplatelet therapy, resistance to clopidogrel

# Περιεχόμενα

<b>Ακρωνύμια .....</b>	<b>7</b>
<b>Γενικό μέρος .....</b>	<b>9</b>
<b>Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....</b>	<b>9</b>
1.1 Ορισμός.....	9
1.2 Εξέλιξη των στεφανιαίων stents.....	10
1.3 Επιδημιολογία.....	15
1.4 Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου.....	15
1.5 Κλινική Εικόνα.....	18
1.6 Διάγνωση.....	19
1.7 Αντιμετώπιση .....	21
<b>Ειδικό μέρος .....</b>	<b>23</b>
<b>Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία .....</b>	<b>23</b>
2.1 Στόχος μελέτης .....	23
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	23
2.3 Στρατηγική αναζήτησης.....	25
2.4 Εξαγωγή δεδομένων .....	26
2.5 Ορισμοί .....	26
<b>Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα .....</b>	<b>28</b>
3.1 Επιλογή μελετών και περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών.....	28
3.1.1 Αντιαμοπεταλιακή αγωγή .....	28
3.1.2 Αντιπηκτική αγωγή.....	35
3.1.3 Κατευθυντήριες Γραμμές.....	38
<b>Κεφάλαιο 4: Συζήτηση.....</b>	<b>40</b>
<b>Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα .....</b>	<b>44</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>46</b>

## **Ακρωνύμια**

ARC: Academic Research Consortium

ARC-HBR: Academic Research Consortium for High Bleeding Risk

BARC: Bleeding Academic Research Consortium

BMS: Bare Metal Stent

BP-DES: Bioresorbable Polymer Drug Eluting Stents

BVS: Bioabsorbable Stents

CABG: Coronary Artery Bypass Grafting

DAPT: Dual Antiplatelet Therapy

DES: Drug Eluting Stent

ESC: European Society of Cardiology

EST: Early Stent Thrombosis

FDA: Food & Drug Administration

ISR: In-Stent Restenosis

IVUS: Intravascular Ultrasound

LST: Late Stent Thrombosis

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events

mTOR: mammalian Target of Rapamycin

OCT: Optical Coherence Tomography

PCI: Percutaneous Coronary Intervention

PF-DES: Polymer-Free Drug Eluting Stents

POBA: Plain Old Ballon Angioplasty

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PRU: P2Y12 Reaction Units

ST: Stent Thrombosis

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

VLST: Very Late Stent Thrombosis

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα



# Γενικό μέρος

## Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

### 1.1 Ορισμός

Η θρόμβωση των στεφανιαίων stents (Stent Thrombosis - ST), είναι μία επιπλοκή που μπορεί να εμφανισθεί σε stents που είχαν τοποθετηθεί στο πλαίσιο μιας διαδερμικής παρέμβασης στεφανιαίων αγγείων (Percutaneous Coronary Intervention - PCI).

Σύμφωνα με το ARC (Academic Research Consortium)<sup>1</sup>, η ST ταξινομείται με βάση τη χρονική στιγμή που θα εμφανισθεί μετά την τοποθέτηση του stent και με βάση την πιθανότητα να έχει συμβεί πράγματι θρόμβωση του stent (Εικόνα 1).

Πιο συγκεκριμένα, με βάση το χρόνο εμφάνισης της, η ST ταξινομείται σε πρώιμη (Early ST - EST) όταν συμβαίνει μεταξύ 0-30 ημερών μετά την τοποθέτηση του stent, σε όψιμη ST (Late ST - LST) όταν συμβαίνει μεταξύ 30 ημερών και 1 έτους, και σε πολύ όψιμη (Very Late ST - VLST) όταν εμφανίζεται μετά τον 1 χρόνο από την τοποθέτηση του stent. Η πρώιμη μάλιστα ST, ταξινομείται περαιτέρω σε οξεία ST και υποξεία ST, με την οξεία ST να εμφανίζεται στο πρώτο 24ωρο μετά την παρέμβαση και την υποξεία ST να συμβαίνει μεταξύ 1-30 ημερών.

Όσον αφορά την πιθανότητα να έχει εμφανισθεί πράγματι αυτή η επιπλοκή, η ST ταξινομείται σε σίγουρη (Definite ST), σε μάλλον πιθανή (Probable ST) και σε ίσως πιθανή (Possible ST). Στη Definite ST, υπάρχει αγγειογραφική επιβεβαίωση της παρουσίας του θρόμβου μέσα (ή 5mm κοντά) στο stent, σε ασθενή που εμφάνισε τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: άλγος σθηθαγχικού χαρακτήρα στην ηρεμία, νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές ισχαιμικές αλλοιώσεις, κινητοποίηση των καρδιακών βιοδεικτών. Definite ST θεωρείται επίσης εκείνη που στη νεκροψία ανευρεθεί ο θρόμβος μέσα στο στεφανιαίο stent. Όταν ένας ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και σημεία ενός νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου με τη βλάβη να αφορά στην περιοχή του μυοκαρδίου που αιματώνεται από το αγγείο στο οποίο είχε προηγουμένως τοποθετηθεί το stent, αλλά δεν υπάρχει αγγειογραφική απεικόνιση του θρόμβου, τότε η ST χαρακτηρίζεται ως Probable. Probable ST θεωρείται

επίσης ότι συνέβη όταν υπάρξει ανεξήγητος θάνατος μέσα σε χρονικό διάστημα 30 ημερών από την τοποθέτηση του stent. Τέλος, σε περίπτωση ανεξήγητου θανάτου μετά τις 30 ημέρες από την τοποθέτηση του stent, χωρίς να υπάρχουν κλινικά ή αγγειογραφικά σημεία νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου, η ST θεωρείται Possible.

### **Εικόνα 1.** Ταξινόμηση ST σύμφωνα με το ARC

<b>Clinical classification of stent thrombosis (ST) based on the criteria of the Academic Research Consortium (ARC) and according to (4, 5)</b>			
<b>Time after stent implantation</b>	<b>Early ST</b>	<b>Late ST</b>	<b>Very late ST</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute ST: 0–24 h</li> <li>– Subacute ST: Between 24 h and 30 days</li> </ul>	More than 30 days up to 1 year	More than 1 year
<b>Incidence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute ST: 0.4% (0.2%; 0.6%) (5)</li> <li>– Subacute ST: 1.1% (1.0%; 1.3%) (5)</li> </ul>	0.5% (0.4%; 0.6%) (5)	0.6% (0.4%; 0.8%) (5)
<b>Probability</b>	<b>Definite ST</b>	<b>Probable ST</b>	<b>Possible ST</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiographic confirmation of ST: The presence of a thrombus in the region of the stent or 5 mm proximal or distal to the stent, as well as the occurrence of at least one of the following criteria within 48 h <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute symptoms of ischemia at rest</li> <li>– New ECG changes typical of ischemia</li> <li>– Typical rise and fall in cardiac biomarkers</li> <li>– Non-occlusive thrombus</li> <li>– Occlusive thrombus with TIMI 0 or TIMI 1 flow in the region of the stent or proximal to a stent up to the adjacent side or main branch</li> </ul> </li> <li>• Documentation of ST based on pathological confirmation: Thrombus detection within the stent following autopsy or tissue analysis following thrombectomy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Any unexplained death within 30 days of stent implantation</li> <li>– Any myocardial infarction with acute ischemia in the region of the implanted stent without angiographic confirmation of ST in the absence of another identifiable cause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Any unexplained death occurring later than 30 days after stent implantation</li> </ul>

TIMI 0 flow, no coronary blood flow; TIMI 1 flow, sharply slowed coronary blood flow; the categories range from TIMI 0 to TIMI 3

Πηγή: Coronary stent thrombosis—predictors and prevention<sup>2</sup>

## **1.2 Εξέλιξη των στεφανιαίων stents**

Ο πρώτος καρδιακός καθετηριασμός πραγματοποιήθηκε το 1929, από τον Forssmann. Στις επόμενες δεκαετίες, ακολούθησαν διάφορες τροποποιήσεις στην τεχνική του καρδιακού καθετηριασμού ώπου στη δεκαετία του 1970, ο Gruentzig έκανε την πρώτη αγγειοπλαστική με μπαλόνι, η οποία τελικά εφαρμόστηκε και στα στεφανιαία αγγεία, γεννώντας την απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι (plain old balloon angioplasty- POBA)<sup>3</sup>.

### Απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι - POBA

Αρχικά, η νέα αυτή τεχνική αποτέλεσε ένα τεχνολογικό θαύμα που αναμένονταν να έχει πολύ καλά αποτελέσματα και υπήρξε έντονος ενθουσιασμός στην ιατρική κοινότητα. Γρήγορα όμως φάνηκε πως η POBA εμφάνιζε επιπλοκές πολλές φορές θανατηφόρες για τον ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, στα πρώιμα μειονεκτήματα της POBA συγκαταλέγονται το απότομο κλείσιμο του αγγείου και η πρώιμη ελαστική επαναφορά του αγγειακού τοιχώματος, ενώ το κυριότερο όψιμο μειονέκτημα της είναι το υψηλό ποσοστό επαναστένωσης του αγγείου (~33%)<sup>4</sup>.

### Bare Metal Stents - BMS

Το πρώτο BMS τοποθετήθηκε το 1986 από τον Jaques Puel. Προκειμένου να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα τους σε σχέση με την POBA, υπήρξαν δύο μεγάλες μελέτες, οι BENESTENT και STRESS, στις οποίες τυχαιοποιήθηκαν περισσότεροι από 900 ασθενείς σε αντιμετώπιση με POBA και σε αντιμετώπιση με BMS<sup>5,6</sup>. Τα αποτελέσματα των δύο μελετών έδειξαν πως η χρήση των BMS μείωσε τον κίνδυνο επαναστένωσης του αγγείου και εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σχέση με τη χρήση της POBA. Έτσι, τα BMS ξεκίνησαν να χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο κατά τη διάρκεια των PCI και τελικά στα τέλη της δεκαετίας του 1990 είχαν σχεδόν αντικαταστήσει την POBA. Ωστόσο, τα προβλήματα με τη χρήση των BMS δεν άργησαν να εμφανισθούν καθώς φάνηκε πως σε ένα ποσοστό 20-30% παρουσιάζονταν επαναστένωση του stent (in-stent restenosis - ISR)<sup>7</sup>.

### 1<sup>ης</sup> Γενιάς Drug Eluting Stents (DES-1)

Τα DES είναι stents νεότερης γενιάς τα οποία έλαβαν έγκριση για πρώτη φορά από τον FDA το 2003. Τα stents αυτά είναι κατασκευασμένα έτσι ώστε να αποτελούνται από 3 μέρη: τη μεταλλική πλατφόρμα, μία φαρμακευτική ουσία και το πολυμερές, που λειτουργεί ως δεξαμενή από την οποία απελευθερώνεται η φαρμακευτική ουσία. Πιο συγκεκριμένα, οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στα DES-1 ήταν το sirolimus και το paclitaxel. Το sirolimus συνδέεται στον ενδοκυττάριο υποδοχέα FKBP12 και έτσι αναστέλλεται ο υποδοχέας πρωτεϊνικής κινάσης mTOR (mammalian target of rapamycin), γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1<sup>8</sup>. Έτσι αναστέλλεται ο κυτταρικός κύκλος στη φάση G1 με αποτέλεσμα να μειώνεται ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων και ο κίνδυνος

επαναστένωσης του αγγειακού αυλού. Από την άλλη, το paclitaxel συνδέεται στην β-υπομονάδα των μικροσωληνίσκων με αποτέλεσμα να αναστέλλεται ο καταβολισμός τους, κάτι που εμποδίζει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου στη φάση G0, G1 και στη φάση της μίτωσης<sup>8</sup>. Το γεγονός αυτό ομοίως οδηγεί στη μείωση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και στη μείωση του κινδύνου επαναστένωσης του αγγείου. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα DES-1 παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τα BMS τόσο στην επαναστένωση του αγγείου όσο και στην ανάγκη για εκ νέου επέμβαση επαναιμάτωσης, χωρίς ωστόσο να υπάρχει κάποια από τις δύο προαναφερθείσες φαρμακευτικές ουσίες που να φαίνεται ανώτερη από την άλλη<sup>3</sup>. Ωστόσο, τα DES-1 δεν στερούνται προβλημάτων. Παρά το σχεδιασμό τους ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος των θρομβώσεων, φάνηκε να έχουν παρόμοια πιθανότητα πρόωμης θρόμβωσης του stent (early stent thrombosis - EST) σε σχέση με τα BMS και ακόμα πιο ανησυχητικό ήταν το γεγονός πως υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος πολύ όψιμης θρόμβωσης του stent (very late stent thrombosis - VLST)<sup>9</sup>. Κάποιες από τις αιτίες που συμβαίνουν τα παραπάνω είναι: α) τα εκλυόμενα από τα DES-1 φάρμακα, εκτός από τα λεία μυϊκά κύτταρα που είναι ο φυσιολογικός τους στόχος, εμποδίζουν μερικώς τη δράση και των ενδοθηλιακών κυττάρων, που παίζουν ρόλο στην επιδιόρθωση της αναμενόμενης βλάβης που προκαλείται στο αγγείο από την τοποθέτηση του stent, β) η μόνιμη παραμονή του πολυμερούς των DES-1 μετά την έκλυση της φαρμακευτικής ουσίας, έχει συσχετισθεί με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο λόγω μακροχρόνιας τοπικής αγγειακής φλεγμονής και διήθησης των τοιχωμάτων του αγγείου από φλεγμονώδη κύτταρα όπως λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μακροφάγα, και γ) τα DES-1 έχουν μεγαλύτερο πάχος σε σχέση με τα BMS, κάτι που φαίνεται να τα κάνει πιο θρομβογόνα.

## 2<sup>ης</sup> Γενιάς Drug Eluting Stents (DES-2)

Τα προβλήματα που παρουσιάστηκαν με τα DES-1 και κυρίως ο κίνδυνος LST οδήγησε στο να τροποποιηθούν και τα 3 μέρη από τα οποία αποτελούνται τα stents αυτά<sup>3</sup>. Πιο συγκεκριμένα, το ανοξειδωτο ατσάλι που χρησιμοποιείται στα DES-1 αντικαταστάθηκε από χρώμιο κοβαλτίου και από χρώμιο πλατίνας, γεγονός που καθιστά τα DES-2 πιο ανθεκτικά, μειώνοντας την πιθανότητα κατάγματος του stent. Οι νέες αυτές πλατφόρμες επίσης, όντας πιο ισχυρές, οδήγησαν στη δημιουργία λεπτότερων stents που έχουν

συσχετισθεί με μικρότερο τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος και έτσι μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης επαναστένωσης του αγγείου. Έπειτα, οι νέες φαρμακευτικές ουσίες που αντικατέστησαν το paclitaxel και το sirolimus ήταν το everolimus και το zotarolimus, ουσίες που πλεονεκτούν καθώς είναι πιο λιπόφιλες, διατηρώντας έτσι καλύτερα επίπεδα φαρμάκου μετά την απέκκριση τους στην αιματική κυκλοφορία. Τέλος, τα νέα πολυμερή σχεδιάστηκαν ώστε να είναι περισσότερο βιοσυμβατά και να μειώνεται ο κίνδυνος χρόνιας τοπικής φλεγμονής οδηγώντας σε μικρότερα ποσοστά επαναστένωσης του stent. Για όλους τους παραπάνω λόγους, τα DES-2 έχουν συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο LST και VLST<sup>10</sup>. Σε μία μετα-ανάλυση που έγινε από τον Dangas, στην οποία έγινε σύγκριση των DES-2 (everolimus DES) με τα DES-1 (paclitaxel DES), φάνηκε πως τα νεότερα DES μείωσαν τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, την καρδιαγγειακή θνητότητα, την ανάγκη επέμβασης επαναιμάτωσης καθώς και τις μείζονες καρδιαγγειακές επιπλοκές<sup>11,12</sup>. Λόγω των πλεονεκτημάτων των DES-2, η χρήση των BMS στο πλαίσιο μιας πρωτογενούς αγγειοπλαστικής ολοένα και μειώνεται όπως φαίνεται και από την ιταλική καταγραφή AMARCORD, από την οποία φάνηκε πως η χρήση των BMS το 2013 αφορούσε στο 10.1% των PCI, ενώ το 2017 το αντίστοιχο ποσοστό ήταν μόλις 0.3%<sup>13</sup>.

#### Polymer-Free Drug Eluting Stents (PF-DES) και Bioresorbable Polymer Drug Eluting Stents (BP-DES)

Εφόσον η παραμονή του πολυμερούς του stent έχει συσχετισθεί με χρόνια αγγειακή φλεγμονή και κίνδυνο LST, υπήρξε η σκέψη να παραχθούν stents τα οποία είτε δεν θα περιέχουν καθόλου πολυμερή και η φαρμακευτική ουσία θα απελευθερώνεται απευθείας από την πλατφόρμα του stent (PF-DES), είτε θα περιέχουν βιοδιασπώμενα πολυμερή τα οποία θα απορροφώνται σε χρονικό διάστημα 6-12 μηνών μετά την τοποθέτησή τους (BP-DES). Λόγω της θεωρητικά μικρότερης χρόνιας φλεγμονής και πιθανότητας θρόμβωσης από την απουσία ή και απορρόφηση του πολυμερούς, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν μικρότερης διάρκειας διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, καθιστώντας χρήσιμα τα stents αυτά σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο<sup>3</sup>. Τα πλεονεκτήματα των PFS έναντι των BMS φάνηκαν από τη μελέτη LEADERS FREE<sup>14</sup>, στην οποία οι ερευνητές τυχαιοποίησαν 2466 αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς σε PFS και BMS. Ως αγωγή οι ασθενείς έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Dual antiplatelet therapy -

DAPT) χρονικής διάρκειας μόλις 1 μηνός και έπειτα μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ανωτερότητα των PFS στις περιπτώσεις θρόμβωσης του stent, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην πιθανότητα καρδιακού θανάτου (9,4% στα PFS έναντι 12,9% στα BMS). Τα πρώτα PF-DES που δημιουργήθηκαν είχαν το πρόβλημα ότι απελευθέρωναν πολύ γρήγορα την φαρμακευτική ουσία που περιείχαν (σε ποσοστό που έφθανε το 90% μόλις μέσα στις πρώτες 2 ημέρες μετά την τοποθέτηση τους) και έτσι δεν προστάτευαν σε μακροχρόνια βάση από τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Έπειτα έγιναν αρκετές προσπάθειες τροποποίησης και βελτίωσης του συγκεκριμένου προβλήματος και παρόλα αυτά όταν συγκρίθηκαν με τα κλασσικά DES φάνηκε πως η πιθανότητα θρόμβωσης του stent σε 5-ετή παρακολούθηση ήταν παρόμοια και στις δύο κατηγορίες stent<sup>9</sup>.

Όσον αφορά τα BP-DES, έχουν και αυτά θεωρητικά το πλεονέκτημα της μη μακροχρόνιας παραμονής εντός του αγγείου. Όταν κατηγορία αυτών των φαρμάκων που περιείχαν sirolimus συγκρίθηκε με DES που περιείχαν everolimus σε μια μετα-ανάλυση που έγινε από τον Cassese, φάνηκε πως είχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης του stent σε ένα έτος παρακολούθησης<sup>15</sup>. Ο προβληματισμός ωστόσο με τα BP-DES είναι πως δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα που να αφορούν μακροχρόνια παρακολούθηση τέτοιων ασθενών.

### Bioabsorbable Stents (BVS)

Η νεότερη κατηγορία stents που έχει παραχθεί τα τελευταία χρόνια είναι τα βιοαπορροφήσιμα stents. Αυτά δημιουργήθηκαν με το σκεπτικό πως η μεταλλική πλατφόρμα στο εσωτερικό του αγγείου είναι απαραίτητη κυρίως το πρώτο 6μηνο μετά την τοποθέτηση της, ώστε να προστατεύει από την ελαστική ανάκαμψη του αγγείου. Έτσι το stent μετά το 6μηνο θα μπορούσε να απορροφηθεί χωρίς να αυξάνεται ο θρομβωτικός κίνδυνος, προστατεύοντας ταυτόχρονα τον ασθενή από τη μόνιμη παραμονή του μέσα στο αγγείο. Ωστόσο, ενώ στη θεωρία τα BVS αναμένονταν να έχουν πολύ καλά αποτελέσματα, τα δεδομένα τείνουν να το διαψεύσουν<sup>16</sup>. Στην ABSORB III, στην οποία μελετήθηκε το ABSORB BVS, 2008 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε everolimus BVS και σε everolimus DES και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θρόμβωση του stent ήταν συχνότερη με τα BVS (1.5% vs 0.7%), ενώ δεν φάνηκε να πλεονεκτούν ούτε στην πιθανότητα εμφράγματος του

μυοκαρδίου, καρδιακού θανάτου και ανάγκης επέμβασης επαναιμάτωσης<sup>3</sup>. Μάλιστα, σε μια μετα-ανάλυση του Lipinski και Waksman στην οποία μελετήθηκαν 8351 ασθενείς που έλαβαν BVS και 2159 DES, η πιθανότητα θρόμβωσης του stent και η πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν μεγαλύτερες για την ομάδα των BVS, χωρίς ωστόσο να είναι υψηλότερο το ποσοστό ανάγκης εκ νέου επέμβασης επαναιμάτωσης<sup>17</sup>. Τα παραπάνω λοιπόν είχαν ως αποτέλεσμα ο FDA να εκδώσει προειδοποιήσεις για τη χρήση των BVS στην καθημερινή πρακτική.

### **1.3 Επιδημιολογία**

Η επίπτωση της ST την εποχή των πρώτων BMS έφτανε σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό που άγγιζε το 20%. Με την πάροδο του χρόνου η επιστήμη οδήγησε σε βελτιώσεις τόσο στα ίδια τα stents όσο και στην φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς, με την επίπτωση της ST να μειώνεται σημαντικά σε ποσοστά 0,8-1,0% για τα DES και 1,2-2,2% για τα BMS<sup>18</sup>. Από τα αποτελέσματα μίας άλλης μελέτης, ο κίνδυνος εμφάνισης ST μετά από 22 μήνες παρακολούθησης είναι 2,4%<sup>19</sup>. Ωστόσο, η PCI είναι πλέον μία πολύ συχνή παρέμβαση που διενεργείται σε εκατομμύρια ασθενείς ανά τον κόσμο, καθιστώντας έτσι την επιπλοκή αυτή πολύ σημαντική. Έτσι, η ST αν και σπάνια, εφόσον εμφανισθεί, αποτελεί μια καταστροφική συνέπεια, με το ποσοστό θνησιμότητας να κυμαίνεται μεταξύ 5-45%. Μάλιστα, οι ασθενείς που θα επιβιώσουν από ένα τέτοιο επεισόδιο, πιθανολογείται πως έχουν κίνδυνο 15-20% να εμφανίσουν ένα νέο επεισόδιο θρόμβωσης του stent μέσα στα επόμενα 2 έτη<sup>2</sup>.

### **1.4 Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου**

Η αιτιολογία της ST είναι πολυπαραγοντική. Στα αίτια αυτής ανήκουν περιεπεμβατικοί παράγοντες (τύπος του stent, τεχνική τοποθέτησης του stent κλπ), παράγοντες που αφορούν τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (πρόωρη διακοπή αγωγής, αντίσταση στην αγωγή), χαρακτηριστικά του ασθενούς και χαρακτηριστικά της βλάβης που χρήζει αντιμετώπισης.

Όσον αφορά τους περιεπεμβατικούς παράγοντες, ο τύπος του stent που χρησιμοποιείται παίζει σημαντικό ρόλο όπως απεδείχθη από τη μελέτη COMPARE. Στη μελέτη αυτή, 1800

ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI τυχαιοποιήθηκαν σε αντιμετώπιση με DES-2 (everolimus eluting stent) και DES-1 (paclitaxel eluting stent). Το αποτέλεσμα ήταν πως η πιθανότητα ST ήταν μικρότερη με τη χρήση των DES-2 σε σχέση με τα DES-1 (0.7% έναντι 3%) μετά από 12μηνη παρακολούθηση των ασθενών<sup>20</sup>. Επίσης, σε άλλη μία μελέτη, την ENDEAVOR II, μετά από 5-ετή παρακολούθηση 1197 ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί σε zotarolimus DES και BMS, φάνηκε πως το ποσοστό εμφάνισης ST ήταν 0,9% στο σκέλος του zotarolimus και 1,7% στην ομάδα του BMS<sup>21</sup>. Ακόμη, τα DES οδηγούν σε ST που εμφανίζεται πιο όψιμα σε σχέση με τα BMS, καθώς σχετίζονται με πιο αργή διαδικασία επιθηλιοποίησης του stent<sup>22</sup>. Επίσης, το πάχος του stent που χρησιμοποιείται μπορεί να παίζει ρόλο στην πιθανότητα εμφάνισης ST. Στη μελέτη SORT OUT VII, συγκρίθηκαν stents με διαφορετικό πάχος, συγκεκριμένα stent πάχους 60μm έναντι stent πάχους 120μm και η ST εμφανίστηκε σε ποσοστό 0,4% και 1,2% αντίστοιχα. Έτσι μικρότερο πάχος stent σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης της συγκεκριμένης επιπλοκής<sup>23</sup>. Επίσης, στους περιεπεμβατικούς παράγοντες ανήκει και η τεχνική τοποθέτησης του stent. Για παράδειγμα, stents τα οποία είτε δεν έχουν εκπτυχθεί σωστά, ή δεν έχουν τοποθετηθεί σωστά, stents μεγάλου μήκους και stents που δεν καλύπτουν όλη την επιφάνεια της βλάβης έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ST<sup>24</sup>. Τέλος, άλλες περιεπεμβατικές καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν ST είναι το κάταγμα του stent (stent fracture) και η ρήξη μιας νεοσχηματισθείσας αθηρωματικής πλάκας μέσα στο stent<sup>25</sup>.

Η σωστή διάρκεια λήψης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση stent είναι εκ των ων ουκ άνευ<sup>26</sup>. Όταν για οποιονδήποτε λόγο ένας ασθενής διακόψει πρόωρα την DAPT, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ST<sup>2,27</sup>. Επίσης, από πολλές μελέτες έχει φανεί πως κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, η οποία αποτελεί συχνά τον έναν από τους δύο αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Αποτέλεσμα αυτού είναι να υπάρχει αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης του stent όταν η αγωγή αποτελείται από ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη<sup>28</sup>.

Στα χαρακτηριστικά του ασθενούς ανήκουν οι συννοσηρότητες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ST. Τέτοια νοσήματα είναι τα κακοήγη νοσήματα, η θρομβοκυττάρωση, το



μειωμένο κλάσμα εξώθησης (EF <30%), ο σακχαρώδης διαβήτης, το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST (STEMI), η περιφερική αρτηριακή νόσος και το κάπνισμα<sup>25</sup>. Επίσης γενετικοί παράγοντες μπορεί να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ST. Πολυμορφισμοί στο κυτόχρωμα CYP2C19 του ήπατος, το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων όπως η κλοπιδογρέλη, μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ενεργοποίηση και δράση των φαρμάκων αυτών με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων, όπως η θρόμβωση του stent<sup>29</sup>.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της βλάβης που αντιμετωπίζεται, αυξημένος κίνδυνος ST υπάρχει όταν οι βλάβες έχουν μεγάλο μήκος, είναι πολύπλοκες, συμβαίνουν σε αγγειακές διακλαδώσεις ή σε φλεβικά μοσχεύματα, αφορούν χρόνιες ολικές αποφράξεις ή υπάρχει παρουσία θρόμβου εντός αυτών<sup>18</sup>.

Μια ξεχωριστή οντότητα που έχει συσχετισθεί με την ST είναι το σύνδρομο Kounis. Το σύνδρομο αυτό αποτελεί μια αναφυλακτοειδή αντίδραση μετά από έκθεση σε διάφορα αλλεργιογόνα που οδηγεί σε απελευθέρωση φλεγμονοδών παραγόντων από τα μαστοκύτταρα του οργανισμού. Το αποτέλεσμα της αντίδρασης είναι η σύσπαση ενός στεφανιαίου αγγείου ή η ρήξη μίας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας που θα προκαλέσει την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Το σύνδρομο Kounis έχει 3 τύπους με τον τύπο ΙΙΙ να αφορά σε ανάπτυξη ST σε ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο και παρουσία στεφανιαίων stents<sup>18</sup>.

Συνοπτικά, οι παράγοντες κινδύνου για ST απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου για ST

	Πρώιμη ST	Όψιμη ST
<b>Περιοπεμβατικοί Παράγοντες</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεγάλο μήκος stent</li> <li>• Κακή έκπτυξη του stent</li> <li>• Μικρό μέγεθος stent</li> <li>• Κακή τοποθέτηση του stent</li> <li>• Μεγάλο πάχος stent</li> <li>• Κάταγμα του stent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επικαλυπτόμενα stents</li> <li>• Καθυστερημένη επιθηλιοποίηση του stent</li> <li>• DES &gt; BMS</li> </ul>

<b>Παράγοντες μετά την παρέμβαση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρώιμη διακοπή της DAPT</li> <li>• Αντίσταση στη φαρμακευτική αγωγή</li> <li>• Κακή συμμόρφωση DAPT</li> <li>• Σύνδρομο Kounis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ρήξη νεοσχηματισθείσας αθηρωματικής πλάκας</li> <li>• Όψιμη κακή τοποθέτηση του stent</li> </ul>
<b>Χαρακτηριστικά του ασθενούς</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κακοήθειες</li> <li>• Θρομβοκυττάρωση</li> <li>• Σακχαρώδης Διαβήτης</li> <li>• Κλάσμα Εξώθησης &lt;30%</li> <li>• Οξεία στεφανιαία σύνδρομα</li> <li>• Γενετικοί Παράγοντες (πολυμορφισμοί CYP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</li> <li>• Κάπνισμα</li> </ul>
<b>Χαρακτηριστικά της βλάβης</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεγάλου μήκους βλάβες</li> <li>• Πολύπλοκες βλάβες</li> <li>• Βλάβες σε αγγειακούς διχασμούς</li> <li>• Βλάβες σε φλεβικά μοσχεύματα</li> <li>• Παρουσία θρόμβου εντός της βλάβης</li> </ul>	

Ιδία ανασύνθεση. Πηγή: Stent Thrombosis<sup>25</sup>

### 1.5 Κλινική Εικόνα

Η ST μπορεί να εμφανισθεί με ποικίλους τρόπους<sup>25</sup>. Το συνηθέστερο σενάριο είναι ο ασθενής με ST να παρουσιάζει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είτε με τη μορφή της ανάσπασης του τμήματος ST (STEMI), είτε χωρίς ανάσπαση (non-STEMI)<sup>30</sup>. Οι συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν θωρακικό άλγος, άτυπα στηθαγχικά ενοχλήματα, δύσπνοια, συγκοπτικό επεισόδιο, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές ισχαιμικού χαρακτήρα και αύξηση των βιοδεικτών μυοκαρδιακής ισχαιμίας και νέκρωσης. Λιγότερο

συχνά η ST μπορεί να εκδηλωθεί με τη μορφή απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών, όπως κοιλιακή μαρμαρυγή, που μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Στη μελέτη RESTART, από τους 611 ασθενείς που εμφάνισαν ST, το 69% παρουσίασε STEMI, το 23% non-STEMI και το 8% κοιλιακή μαρμαρυγή<sup>31</sup>. Πολύ σπάνια, η ST μπορεί να είναι ασυμπτωματική λόγω καλής παράπλευρης κυκλοφορίας. Είναι σημαντικό λοιπόν να υπάρχει αυξημένη κλινική υποψία στους ασθενείς που στο παρελθόν είχαν τοποθετήσει stent και παρουσιάζονται με την προαναφερθείσα συμπτωματολογία.

## 1.6 Διάγνωση

Ο κλασσικός τρόπος με τον οποίο ελέγχονται τα στεφανιαία αγγεία είναι η στεφανιογραφία. Κατά την στεφανιογραφία ένας ειδικός καθετήρας εισάγεται συνήθως από την κερκιδική ή τη μηριαία αρτηρία και προωθείται ως τις στεφανιαίες αρτηρίες. Εκεί γίνεται έγχυση σκιαγραφικής ουσίας ενώ ο χειριστής ενός ακτινοσκοπίου λαμβάνει λήψεις με κυριότερο στόχο την ανάδειξη πιθανών στενώσεων του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, έχουν εμφανισθεί νέες τεχνικές απεικόνισης των στεφανιαίων αγγείων, με κυριότερες το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (Intravascular Ultrasound - IVUS) και, πιο πρόσφατα, την Τομογραφία Οπτικής Συνοχής (Optical Coherence Tomography - OCT).

Οι δύο αυτές τεχνικές είναι πολύ χρήσιμες καθώς παίζουν ρόλο στην πρόληψη επιπλοκών που μπορεί να εμφανισθούν μετά την τοποθέτηση ενός stent, στην διάγνωση τους όταν αυτές συμβούν καθώς και στη λήψη αποφάσεων για την πρόιμη αντιμετώπισή τους. Για παράδειγμα, με διάφορες μετρήσεις μπορεί να προκαθοριστεί το βέλτιστο μέγεθος του stent που πρέπει να τοποθετηθεί εξατομικευμένα στον κάθε ασθενή, προλαμβάνοντας έτσι μια κακή τοποθέτηση του (malapposition). Άλλες επιπλοκές που μπορούν να αναγνωρισθούν είναι η ανεύρεση ακάλυπτων επιφανειών του stent (uncovered stent struts), προεξοχές του αγγειακού αυλού μεταξύ του stent (evaginations), επαναστένωση του stent (in-stent-restenosis) και δημιουργία αθηροσκλήρωσης εκ νέου μετά την τοποθέτηση του stent. (Εικόνα 2)

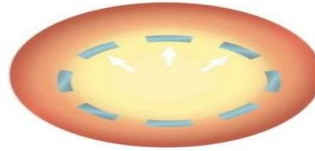
## Εικόνα 2. Επιπλοκές μετά την τοποθέτηση stent

### **Κακή τοποθέτηση (Malapposition):**

Κακή επαφή μεταξύ του stent και της επιφάνειας του αγγειακού τοιχώματος

**Πρόληψη:** Χρήση απεικονιστικών τεχνικών που θα καθορίσουν το βέλτιστο μέγεθος του stent

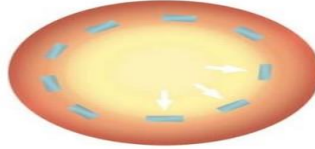
**Αντιμετώπιση:** Επανεκπτυξη του stent και παράταση DAPT



### **Μη καλυπτόμενες επιφάνειες του stent (Uncovered stent struts):**

Απουσία πλήρους επιθηλιοποίησης του stent

**Αντιμετώπιση:** Παράταση DAPT

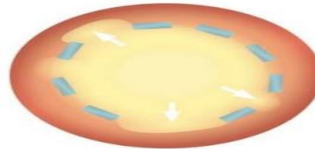


### **Evaginations:**

Προεξοχές του αγγειακού αυλού ανάμεσα στις επιφάνειες του stent

**Πρόληψη:** Χρήση απεικονιστικών τεχνικών που θα καθορίσουν το βέλτιστο μέγεθος του stent

**Αντιμετώπιση:** Επανεκπτυξη του stent και παράταση DAPT

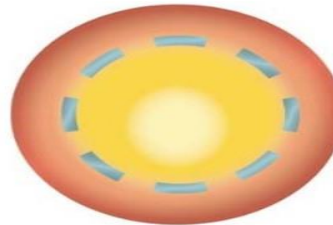


### **Επαναστένωση (In Stent Restenosis):**

Επαναστένωση του αγγειακού αυλού μετά την τοποθέτηση του stent

**Διάγνωση:** Χρήση απεικονιστικών τεχνικών

**Αντιμετώπιση:** Τοποθέτηση DES

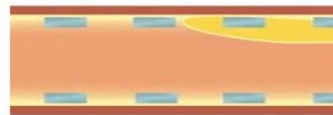


### **Νεοαθηροσκλήρωση (Neotherosclerosis):**

Εμφάνιση νέων αθηρωματικών πλακών μετά την τοποθέτηση του stent

**Διάγνωση:** Χρήση απεικονιστικών τεχνικών

**Αντιμετώπιση:** Τοποθέτηση DES και αντιλιπιδαιμική θεραπεία



source: Cardiac Catheter Laboratory of the University Hospital Mainz, Germany, Prof. Tommaso Gori

Ιδία ανασύνθεση. Πηγή: Coronary stent thrombosis—predictors and prevention<sup>2</sup>

Όταν η PCI καθοδηγείται από αυτές τις τεχνικές φαίνεται πως ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και επέμβασης επαναιμάτωσης είναι μικρότερος σε σχέση με την κλασσική PCI<sup>32</sup>.

Η IVUS και η OCT λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο καθώς στην IVUS γίνεται χρήση υπερήχων ενώ η OCT χρησιμοποιεί υπέρυθρο φως. Κάποια από τα πλεονεκτήματα της IVUS είναι πως μπορεί να διεισδύσει πολύ καλά στους ιστούς και έτσι να καθοριστεί το βέλτιστο μέγεθος του stent καθώς και είναι τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πολλά έτη και υπάρχει κλινική εμπειρία με αυτήν. Μεταξύ των μειονεκτημάτων της είναι η

σχετικά κακή ανάλυση της εικόνας και η αδυναμία αξιολόγησης όταν υπάρχει επασβέστωση των αθηρωματικών πλακών. Μάλιστα, σε μία μελέτη των Jang et al. έχει φανεί πως υπάρχει μικρότερος κίνδυνος ST και εμφράγματος του μυοκαρδίου όταν η PCI καθοδηγείται από την χρήση IVUS<sup>33</sup>. Αντίθετα, με την OCT, υπάρχει 10 φορές καλύτερη ανάλυση, χαρακτηρισμός των βλαβών και του σχηματισμένου θρόμβου αλλά απαιτείται έγχυση σκιαγραφικού, δεν έχει καλή διεισδυτικότητα στους ιστούς και δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τη χρήση της. Η μελέτη ILUMIEN IV, που θα ολοκληρωθεί το 2022, ερευνά το κατά πόσο η καθοδηγούμενη από την OCT PCI οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα από την κλασσική PCI<sup>34</sup>. Τέλος, οι δύο αυτές τεχνικές απεικόνισης έχουν συγκριθεί και βάσει των αποτελεσμάτων δύο μεγάλων μελετών, της OPINION και της ILUMIEN III, αναδείχθηκε πως η PCI που καθοδηγείται από την OCT είναι μη κατώτερη της PCI που καθοδηγείται από την IVUS, τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση. Μέχρι τώρα προκύπτει πως οι απεικονιστικές αυτές μέθοδοι είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου με πολύπλοκη αγγειακή νόσο και όταν εμφανισθούν επιπλοκές μετά την τοποθέτηση των stents, συμπεριλαμβανομένης της ST<sup>35</sup>.

## 1.7 Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς με ST συνήθως προσέρχονται με την εικόνα ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, το οποίο μπορεί να έχει τη μορφή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου με ανάσπαση του τμήματος ST (STEMI), ή χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (non-STEMI ή ασταθής στηθάγχη). Έτσι, οι γενικές αρχές αντιμετώπισης ενός επεισοδίου ST δε διαφέρουν σημαντικά από την αντιμετώπιση ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση του STEMI, ο ασθενής θα πρέπει να οδηγηθεί το γρηγορότερο δυνατό σε κέντρο με δυνατότητα πρωτογενούς αγγειοπλαστικής, όπου πολλές φορές θα χρειαστεί η τοποθέτηση ενός νέου stent στην περιοχή της απόφραξης<sup>36</sup>. Φυσικά, απεικονιστικές τεχνικές όπως η IVUS και η OCT μπορούν να βοηθήσουν στην αναγνώριση και αντιμετώπιση τυχόν μηχανικών επιπλοκών που μπορεί να οδήγησαν στην θρόμβωση του stent. Σε περίπτωση που ο ασθενής δε μπορεί άμεσα να μεταφερθεί σε κέντρο με δυνατότητα διενέργειας PCI, θα πρέπει να διενεργηθεί θρομβόλυση και έπειτα να μεταφερθεί στο κέντρο για την πιθανότητα διενέργειας αγγειοπλαστικής διάσωσης. Στην

περίπτωση non-STEMI, ο ασθενής θα πρέπει να οδηγηθεί σε στεφανιογραφία μέσα στο πρώτο 24ωρο και, αν κριθεί απαραίτητο, να διενεργηθεί PCI. Όσον αφορά τη μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που θα λάβει ο ασθενής, θα πρέπει να είναι διπλή<sup>37</sup>, με το ένα αντιαιμοπεταλιακό να είναι η ασπιρίνη και το άλλο να αποτελεί έναν ισχυρό P2Y12 αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, όπως η τικαγρελόρη ή η πρασουγρέλη. Προτείνεται επίσης σε αυτούς τους ασθενείς, η παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών, εφόσον έχουν ανεχτεί έως τότε την αγωγή, χωρίς να εμφανίσουν μείζον αιμορραγικό επεισόδιο<sup>38,39</sup>.

## Ειδικό μέρος

### Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

#### 2.1 Στόχος μελέτης

Ο στόχος της πτυχιακής αυτής εργασίας που διενεργείται στο πλαίσιο ολοκλήρωσης του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών με τίτλο «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή», είναι η ανάδειξη της βέλτιστης αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από τη θρόμβωση των στεφανιαίων stents, μέσω ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας.

#### 2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Η επιλογή των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας, βασίστηκε στον πίνακα PICO. Ο πίνακας PICO, αποτελεί ένα πρότυπο το οποίο βοηθά τους συγγραφείς να αναζητήσουν τα κατάλληλα ερωτήματα που θα τους επιτρέψουν να εντάξουν τις καλύτερες δυνατές μελέτες και πληθυσμό ασθενών για το θέμα που ερευνούν. Παρακάτω απεικονίζεται αναλυτικά ο πίνακας PICO (Πίνακας 2):

**Πίνακας 2.** Πίνακας PICO

<b>Patient /Population</b>	Ασθενείς με θρόμβωση στεφανιαίου stent
<b>Intervention</b>	Χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής
<b>Compare /Control</b>	-
<b>Outcome</b>	Καρδιαγγειακά συμβάντα, θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, επαναθρόμβωση stent

Συνοπτικά, τα κριτήρια ένταξης των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν είναι τα εξής:

- 1) Για την εργασία χρησιμοποιήθηκαν συνολικά από τη βιβλιογραφία 16 μετα-αναλύσεις, 24 Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (Randomized Control Trials – RCT's), 20 μελέτες καταγραφής (registries) και 23 άρθρα/ ανασκοπήσεις που σχετίζονται με θρόμβωση στεφανιαίων stents.

- 2) Συμπεριλήφθηκαν επίσης πρόσφατες Κατευθυντήριες Οδηγίες (Guidelines) από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (European Society of Cardiology – ECS). Σε αυτές περιλαμβάνονται οδηγίες του 2017 για τη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής<sup>40</sup>, οδηγίες για την αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST<sup>36</sup>, καθώς και οδηγίες του 2020 για την αντιμετώπιση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST<sup>41</sup>.
- 3) Η αντιθρομβωτική αγωγή που μελετήθηκε, χορηγήθηκε σε ασθενείς που παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ως εκδήλωση της θρόμβωσης του stent, είτε με τη μορφή του εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST (STEMI), ή με τη μορφή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (non-STEMI).
- 4) Τα κυριότερα καταληκτικά σημεία των μελετών ήταν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (Major Adverse Cardiovascular Events - MACE), ο καρδιαγγειακός θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα εγκεφαλικά επεισόδια, οι μείζονες αιμορραγίες, η θρόμβωση των στεφανιαίων stents, η υποτροπή της θρόμβωσης των στεφανιαίων stents, η υποτροπή του εμφράγματος του μυοκαρδίου και η ανάγκη επέμβασης επαναιμάτωσης.
- 5) Οι μελέτες που επιλέχθηκαν για τη δημιουργία της εργασίας δημοσιεύτηκαν το χρονικό διάστημα από το 2004 έως και το 2021.
- 6) Ο πληθυσμός των ασθενών που περιλάμβαναν οι διάφορες μελέτες της εργασίας ποικίλλει από το ελάχιστο των 39 ασθενών στην καταγραφή CREST<sup>42</sup> έως το μέγιστο των 23.035 ασθενών σε μία μετα-ανάλυση<sup>29</sup>.
- 7) Το ελάχιστο χρονικό διάστημα που οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν στις μελέτες προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα ήταν οι 6 μήνες.

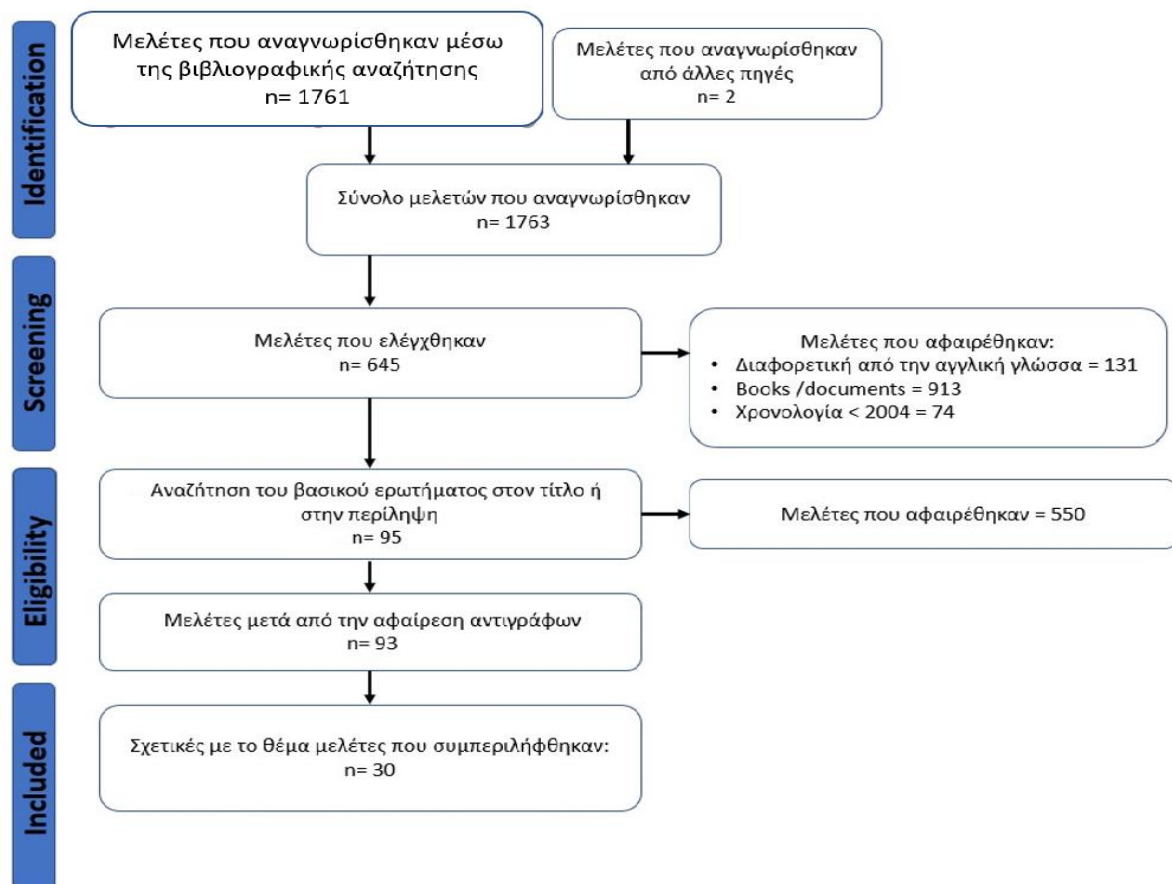
Είχε προκαθοριστεί πως από την εργασία θα αποκλειόταν οποιαδήποτε μελέτη σε γλώσσα γραφής διαφορετική από τα αγγλικά και οποιαδήποτε μελέτη αφορούσε τη συμμετοχή ζώων για τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων της. Επίσης αφαιρέθηκαν μελέτες στη μορφή ‘books/ documents’ καθώς και αντίγραφα μελετών.



### 2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Για την διεκπεραίωση της εργασίας, διενεργήθηκε μία ενδεδειγμένη αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων του PubMed και του Elsevier. Η γλώσσα που επιλέχθηκε για την εύρεση της βιβλιογραφίας ήταν η αγγλική. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες λέξεις-κλειδιά σε συνδυασμούς όπως: «αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά τη θρόμβωση στεφανιαίων stents», «αντιθρομβωτική αγωγή μετά τη θρόμβωση στεφανιαίων stents», «εξέλιξη των στεφανιαίων stents», «διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή», «αντίσταση στην κλοπιδογρέλη». Παρακάτω (Εικόνα 3) απεικονίζεται το διάγραμμα PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), όπου παρουσιάζεται η στρατηγική αναζήτησης και επιλογής των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία σύμφωνα με το βασικό ερώτημα:

**Εικόνα 3.** Διάγραμμα ροής PRISMA



## 2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Για την εξαγωγή δεδομένων δημιουργήθηκε ένα έγγραφο Microsoft Excel. Σε αυτό συμπεριλήφθηκαν δεδομένα όπως οι ημερομηνίες δημοσίευσης των μελετών, οι συγγραφείς των μελετών, ο αριθμός των ασθενών, το φύλο των ασθενών, η χρονική περίοδος παρακολούθησης των ασθενών, συννοσηρότητες και ο τύπος των stents που χρησιμοποιήθηκαν.

## 2.5 Ορισμοί

Η θρόμβωση του stent (ST) ταξινομήθηκε σύμφωνα με τον ορισμό του Academic Research Consortium (ARC) και χαρακτηρίστηκε ως πρόωμη (early ST), όψιμη (late ST), και πολύ όψιμη (Very Late ST)<sup>2</sup>. Επίσης χαρακτηρίστηκε ως σίγουρη (Definite ST), μάλλον πιθανή (Probable ST), και ίσως πιθανή (Possible ST) και πάλι βάση του ίδιου ορισμού του.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου ορίστηκε με βάση τους ορισμούς από το American College of Cardiology/American Heart Association και με βάση τον παγκόσμιο ορισμό του εμφράγματος ως αύξηση στους βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης και ταυτόχρονα ένα από τα παρακάτω κριτήρια: συμπτώματα ή σημεία ισχαιμίας, ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις με διαταραχές του τμήματος ST-T ή εμφάνιση νέου αριστερού σκελικού αποκλεισμού ή εμφάνιση παθολογικών επαυμάτων Q.

Οι ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ορίστηκαν σε κάποιες μελέτες με βάση τα κριτήρια του Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) και σε άλλες με βάση το HAS-BLED score. Στο ARC-HBR περιλαμβάνονται οι εξής παράγοντες: ηλικία του ασθενούς, διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής, επίπεδα αιμοσφαιρίνης, ιστορικό αιμορραγικού επεισοδίου, θρομβοπενία, αιμορραγική διάθεση, κίρρωση ήπατος, μακροχρόνια λήψη κορτικοστεροειδών ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), κακοήθεια, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο το προηγούμενο 6μηνο, ενδοκράνια αιμορραγία, μείζον χειρουργείο ή τραυματισμός τον τελευταίο μήνα προ της PCI. Αντίστοιχα, το HAS-BLED score περιλαμβάνει τους εξής παράγοντες: υπέρταση, διαταραχές στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, αιμορραγική διάθεση, διαταραχές του INR, ηλικία >65 ετών, μακροχρόνια λήψη αλκοόλ ή ΜΣΑΦ.

Η μείζων αιμορραγία (major bleeding) ορίστηκε σε κάποιες μελέτες με βάση τα κριτήρια του Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), ενώ σε άλλες με βάση το Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Σύμφωνα με το TIMI, η αιμορραγία θεωρείται μείζων όταν είναι ενδοκράνια ή όταν υπάρχει πτώση της αιμοσφαιρίνης  $>5\text{g/dL}$ . Σύμφωνα με το BARC, οι αιμορραγίες ταξινομούνται από το 0 (απουσία αιμορραγίας) έως το 5 (θανατηφόρος αιμορραγία). Στον τύπο 1 η αιμορραγία είναι μη κλινικά σημαντική χωρίς ανάγκη νοσηλείας, ενώ στον τύπο 2 ανήκουν οι αιμορραγίες που χρειάζονται αντιμετώπιση αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια των τύπων 3, 4 και 5. Στον τύπο 3a, υπάρχει αιμορραγία που οδηγεί σε πτώση αιμοσφαιρίνης κατά  $3\text{-}5\text{g/dL}$ , στον τύπο 3b η πτώση της αιμοσφαιρίνης είναι  $>5\text{g/dL}$  ή υπάρχει καρδιακός επιπωματισμός ή ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ή ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης για τη διακοπή της αιμορραγίας, και στον τύπο 3c υπάρχει ενδοκράνια αιμορραγία. Τέλος, στον τύπο 4 η αιμορραγία σχετίζεται με επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (Coronary Artery Bypass Grafting – CABG).

Τα όρια της κακής ανταπόκρισης στη θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη μέσω θρομβοελαστογραφίας ορίστηκαν σε  $<50\%$  και  $<30\%$  αντίστοιχα στη μελέτη CREST<sup>42</sup>, ενώ στη μελέτη των Lee et al.<sup>43</sup> σε  $<50\%$  και  $<20\%$  αντίστοιχα.

Η υψηλή δραστικότητα των αιμοπεταλίων παρά την επαρκή χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (high on treatment platelet reactivity) με βάση το VerifyNow Assay ορίστηκε ως P2Y12 Reaction Units  $\geq 235$  και Aspirin Reaction Units  $\geq 550$  στις μελέτες των Rajendran et al.<sup>44</sup> και των Price et al.<sup>45</sup>, ενώ ως P2Y12 Reaction Units  $\geq 264$  και Aspirin Reaction Units  $\geq 550$  στη μελέτη των Pinto et al.<sup>46</sup>

Η επέμβαση επαναγγείωσης (target vessel revascularization) ορίστηκε ως η επαναγγείωση μέσω PCI ή CABG του υπεύθυνου για την ισχαιμία αγγείου. Τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) ορίστηκαν ως θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, υποτροπή της θρόμβωσης του stent και ανάγκη επέμβασης επαναιμάτωσης.

Ο καρδιαγγειακός θάνατος ορίστηκε ως θάνατος από καρδιακά αίτια, αγγειακά αίτια, θάνατος που σχετίζεται με διαταραχές των εγκεφαλικών αγγείων ή ανεξήγητος θάνατος.

Τέλος, το εγκεφαλικό επεισόδιο ορίστηκε ως ισχαιμικές ή αιμορραγικές διαταραχές που οδήγησαν σε εμμένουσα βλάβη των νευρολογικών λειτουργιών του ασθενούς.

## **Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα**

### **3.1 Επιλογή μελετών και περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών**

#### **3.1.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή**

Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει γνωστό πως στους ασθενείς που εμφανίζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη μέσω μηχανισμού αντίστασης στη δράση των φαρμακευτικών αυτών ουσιών, οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων, ένα από τα οποία είναι και η θρόμβωση του stent.

Το 2008, δημοσιεύτηκε στο European Heart Journal μία μελέτη των Price et al. στην οποία μελετήθηκε η σχέση αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων υπό κλοπιδογρέλη με τον κίνδυνο εμφάνισης ST σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρά τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία<sup>45</sup>. Η αυξημένη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων υπό κλοπιδογρέλη ορίστηκε ως PRU (P2Y12 Reaction Units)  $\geq 235$ , μετρούμενη με το σύστημα VerifyNow P2Y12 Assay. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 380 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο από τους οποίους 6 (1,6%) εμφάνισαν ST (3 υποξείες και 3 όψιμες ST). Όλοι οι ασθενείς με ST βρέθηκαν να έχουν αυξημένο PRU  $>235$ , ενώ αντίστροφα, οι ασθενείς με αυξημένο PRU είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένου και ST (4.6 vs. 0%,  $P = 0.004$ ). Έτσι, το συμπέρασμα της μελέτης ήταν πως υπάρχει πιθανόν σχέση μεταξύ της αυξημένης αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων υπό κλοπιδογρέλη και της εμφάνισης ST σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και τοποθέτηση stent.

Ακόμη, σε μία προσπάθεια ανάδειξης πιθανής σχέσης μεταξύ του κινδύνου ST και της αντίστασης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, οι Slottow et al.<sup>46</sup> διεξήγαγαν και δημοσίευσαν μία μελέτη. Σε αυτή συγκρίθηκαν 26 ασθενείς με αποδεδειγμένη ST με 21

ασθενείς χωρίς ST για χρονικό διάστημα 18 μηνών. Η αντίσταση στη φαρμακοθεραπεία μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το VerifyNow Aspirin Assay για την ασπιρίνη και το VerifyNow P2Y12 Assay για την κλοπιδογρέλη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ασθενείς που είχαν υποστεί ST εμφάνιζαν αντίσταση στην ασπιρίνη σε ποσοστό 23% σε αντίθεση με το 5% των ασθενών χωρίς ST, ενώ για την κλοπιδογρέλη τα ποσοστά ήταν αντιστοίχως 40% και 14%.

Ομοίως, οι Rajendran et al.<sup>44</sup> έδειξαν πως η υψηλή δραστικότητα των αιμοπεταλίων παρά την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (high on treatment platelet reactivity) με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης του stent. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη του συγκρίθηκαν 16 ασθενείς με definite ST και 40 ασθενείς χωρίς ST και φάνηκε πως οι ασθενείς στην πρώτη ομάδα εμφάνιζαν high on treatment platelet reactivity σε ποσοστό 75%, σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς ST που το αντίστοιχο ποσοστό ήταν μόλις 2,5%. Μάλιστα, όταν στους ασθενείς με υψηλή δραστικότητα αιμοπεταλίων διπλασιάστηκε η δόση της αρχικής θεραπείας (200-300mg ασπιρίνης και 150mg κλοπιδογρέλης), το αποτέλεσμα ήταν βελτίωση της δραστικότητας στο 83,3% των ασθενών που παρουσίαζαν high on treatment platelet reactivity στην κλοπιδογρέλη, συνεπώς μικρότερη αντίσταση στη φαρμακοθεραπεία.

Επίσης, σε μία δημοσίευση από τους Lee et al, 237 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε PCI και τοποθέτηση stent λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου μελετήθηκαν ώστε να φανεί η σχέση της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη και του κινδύνου εμφάνισης ST<sup>43</sup>. Από το σύνολο των 237 ασθενών, οι 95 βρέθηκε πως είχαν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, με τον έλεγχο να γίνεται με βάση το VerifyNow P2Y12 Assay. Στο πρώτο 6μηνο μετά την τοποθέτηση του stent, δεν υπήρξε κανένα επεισόδιο θρόμβωσης του stent στην ομάδα των ασθενών χωρίς αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, ενώ εμφανίστηκαν 4 θρομβώσεις του stent στην άλλη ομάδα ασθενών (OR 9.646, 95% confidence interval (CI); 1.139-81.679).

Όταν 804 ασθενείς -από τους οποίους οι 699 απαντούσαν στην αγωγή με κλοπιδογρέλη, ενώ 105 εμφάνιζαν αντίσταση στη δράση της- συγκρίθηκαν για την πιθανότητα ST, στην πρώτη ομάδα η ST εμφανίστηκε μόλις σε ποσοστό 2.3% σε αντίθεση με το 8.6% της ομάδας αντίστασης ( $p < 0.001$ )<sup>47</sup>. Έτσι λοιπόν φάνηκε πως η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη

αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης του stent στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο<sup>48,49</sup>.

Σε συνέχεια αυτού, στην καταγραφή CREST που δημοσιεύτηκε το 2012<sup>42</sup>, έγινε μέτρηση της απάντησης στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν με ST. Πιο συγκεκριμένα, σε όλους τους ασθενείς μετά το επεισόδιο χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη 75mg ή 150mg και κλοπιδογρέλη 75mg και μετά από 14 ημέρες έγινε, μέσω θρομβοελαστογραφίας, μέτρηση της ανταπόκρισης των ασθενών στα συγκεκριμένα φάρμακα. Από τους ασθενείς αυτούς βρέθηκε πως το 31% απαντούσαν ικανοποιητικά στις εν λόγω φαρμακευτικές ουσίες, το 41% δεν είχε καλή ανταπόκριση στη δράση της κλοπιδογρέλης, το 3% εμφάνιζε ανεπαρκή ανταπόκριση στην ασπιρίνη και το 26% παρουσίαζε κακή ανταπόκριση τόσο στην κλοπιδογρέλη όσο και στην ασπιρίνη. Στους ασθενείς με κακή απάντηση στην ασπιρίνη, η δοσολογία αυτής αυξήθηκε στα 300mg ημερησίως, ενώ σε εκείνους που δεν ανταποκρίνονταν στην κλοπιδογρέλη, έγινε τροποποίηση της αγωγής και αντί κλοπιδογρέλης χορηγήθηκε πρασουγρέλη σε δόση 10mg. Οι ασθενείς που εμφάνισαν αντίσταση στην πρασουγρέλη έλαβαν τικαγρελόρη. Μετά την προσαρμογή στην αγωγή, έγινε εκ νέου μέτρηση της απάντησης στη φαρμακοθεραπεία, η οποία κρίθηκε ικανοποιητική στην πλειοψηφία των ασθενών (91% για ασπιρίνη και 85% για P2Y12). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως μέχρι και κατά τη δημοσίευσή της, κανένας από τους ασθενείς στους οποίους η αγωγή του τροποποιήθηκε λόγω μη ανταπόκρισης στην αρχική αγωγή δεν παρουσίασε νέο επεισόδιο θρόμβωσης του stent, αναγνωρίζοντας έτσι μία συγκεκριμένη ομάδα ασθενών που φαίνεται πως ευνοούνται από τη χορήγηση εξατομικευμένης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από τη θρόμβωση του stent.

Η κλοπιδογρέλη όντας προφάρμακο, χρειάζεται να μεταβολιστεί από το ήπαρ σε 2 στάδια ώστε να ενεργοποιηθεί. Στην διαδικασία ενεργοποίησης της παίζουν σπουδαίο ρόλο τα κυτοχρώματα του ήπατος, συμπεριλαμβανομένου και του CYP2C19. Έτσι, υπήρξε η σκέψη πως πολυμορφισμοί του κυτοχρώματος αυτού μπορεί να σχετίζονται με μειωμένη ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης και άρα αντίσταση στη δράση αυτής, οδηγώντας συχνότερα σε ισχαιμικά συμβάντα στους ασθενείς που τη λαμβάνουν μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο<sup>50</sup>.

Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2015<sup>51</sup>, οι ερευνητές μελέτησαν τη σχέση ενός πολυμορφισμού του κυτοχρώματος P450 2C19 με την πιθανότητα αντίστασης στην κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν 110 ασθενείς από τους οποίους το 53,6% δεν παρουσίαζε τη μετάλλαξη, το 39,1% των ασθενών ήταν ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη και το 7,3% ήταν ετεροζυγώτες για τη μετάλλαξη. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 1 έτος και έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη 100mg και κλοπιδογρέλη 75mg. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη ήταν μικρότερη στους ασθενείς χωρίς τον πολυμορφισμό στο κυτόχρωμά τους, ενώ ήταν υψηλότερη στους ετεροζυγώτες και στους ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη (9/59 έναντι 17/51,  $p=0.009$ ). Μάλιστα, η ανεύρεση θρόμβου εντός του stent ήταν αντίστοιχη με τα παραπάνω αποτελέσματα (0/59 έναντι 4/51,  $p<0.05$ ). Έτσι, από τη μελέτη φάνηκε πως πολυμορφισμοί στο ένζυμο αυτό που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό και την ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση στην κλοπιδογρέλη και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent.

Επίσης, σε μία μετα-ανάλυση του 2013 από τους Liu Mao et al.<sup>29</sup> μελετήθηκαν συνολικά 23.035 ασθενείς από τους οποίους οι 7670 ήταν φορείς για μία μετάλλαξη στο CYP2C19, ώστε να φανεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών του κυτοχρώματος αυτού με διάφορα κλινικά συμβάντα, με ένα από αυτά να είναι και η θρόμβωση του stent. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνιζαν τον πολυμορφισμό CYP2C19\*2. Τελικά φάνηκε πως ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent ήταν διπλάσιος στους φορείς της μετάλλαξης που είχαν τοποθετήσει stent σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς που είχαν τοποθετημένο stent αλλά δεν ήταν φορείς (OR 2.08, 95% CI 1.67—2.60,  $P<0.00001$ ).

Τέλος, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση των Pereira et al.<sup>52</sup> φάνηκε πως όταν συγκρίθηκαν η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που έχουν υποβληθεί σε PCI, τα πλεονεκτήματα των νεότερων P2Y12 ήταν μεγαλύτερα όταν υπήρχαν πολυμορφισμοί στο CYP2C19. Πιο συγκεκριμένα, η μετα-ανάλυση αφορούσε σε 7 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με συνολικό πληθυσμό 15.949 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο γενότυπος του CYP2C19 παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση ισχαιμικών συμβάντων στους ασθενείς αυτούς, καθώς υπήρξε μείωση των

ισχαιμικών εκδηλώσεων όταν χρησιμοποιήθηκαν τα νέα P2Y12 σε φορείς πολυμορφισμών του (relative risk: 0.70; 95% confidence interval: 0.59 to 0.83), χωρίς όμως αυτό να ισχύει σε όσους δεν ήταν φορείς της μετάλλαξης (relative risk: 1.0; 95% confidence interval: 0.80 to 1.25).

Η πρασουγγρέλη είναι μία θειενοπυριδίνη που ανταγωνίζεται τη σύνδεση της ADP με τους υποδοχείς P2Y12 των αιμοπεταλίων. Προκειμένου να ενεργοποιηθεί, χρειάζεται να μεταβολιστεί από το ήπαρ σε ένα στάδιο, σε αντίθεση με τα δύο στάδια ενεργοποίησης της κλοπιδογρέλης, και έτσι φαίνεται να επηρεάζεται λιγότερο από γενετικούς πολυμορφισμούς του κυτοχρώματος του ήπατος<sup>50</sup>. Συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, η πρασουγγρέλη οδηγεί σε πιο σταθερή και γρήγορη αντιαιμοπεταλιακή δράση, καθιστώντας την έτσι πιο ισχυρό αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, με το μειονέκτημα ενός πιο αιμορραγικού προφίλ.

Η μελέτη TRITON-TIMI 38<sup>53</sup> διενεργήθηκε το 2007 και είχε ως στόχο να συγκρίνει την πρασουγγρέλη με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στους οποίους θα διενεργούταν PCI. Έτσι, 13,608 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, με την πρώτη ομάδα να λαμβάνει πρασουγγρέλη (60mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 10mg δόση συντήρησης) και την δεύτερη κλοπιδογρέλη (300mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 75mg δόση συντήρησης). Τα μείζονα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας και το εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφαλείας ήταν η μείζονος σημασίας αιμορραγία. Από το σύνολο των ασθενών, 10,074 είχαν παρουσιαστεί με non-STEMI και ασταθή στηθάγχη και 3534 ασθενείς με STEMI. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως η πρασουγγρέλη υπερείχε της κλοπιδογρέλης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα καθώς τα καταληκτικά σημεία συνέβησαν στο 12,1% των ασθενών με κλοπιδογρέλη και μόλις στο 9,9% των ασθενών με πρασουγγρέλη (hazard ratio 0.81; 95% confidence interval [CI], 0.73 to 0.90; P<0.001). Ωστόσο, κλινικά σημαντική αιμορραγία φάνηκε να είναι συχνότερη στην ομάδα της πρασουγγρέλης και αφορούσε το 2,4% των ασθενών σε αντίθεση με το 1,8% των ασθενών της κλοπιδογρέλης (hazard ratio, 1.32; 95% CI, 1.03 to 1.68; P = 0.03). Παρόλα αυτά, στη μελέτη αυτή υπήρξαν και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, ένα από τα οποία ήταν η



πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης του stent. Σε αυτό το σημείο φάνηκε πως ο κίνδυνος definite ST ή probable ST ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα της πρoασουγγρέλης και συγκεκριμένα εμφανίστηκε στο 1,1% των ασθενών σε αντίθεση με το υψηλότερο 2,4% των ασθενών στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (hazard ratio, 0.48; 95% CI, 0.36 to 0.64;  $P<0.001$ ). Μάλιστα ο κίνδυνος ST ήταν μικρότερος τόσο σε ασθενείς με BMS (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.35 to 0.77;  $P<0.001$ ), όσο και στους ασθενείς με DES (hazard ratio, 0.43; 95% CI, 0.28 to 0.66;  $P<0.001$ ). Το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε και το 2008 μετά από υπομελέτη της TRITON-TIMI 38<sup>54</sup>, όπου η πιθανότητα ST ήταν μικρότερη όταν οι ασθενείς έλαβαν πρoασουγγρέλη σε σχέση με κλοπιδογρέλη, είτε αν είχαν τοποθετημένο DES (0,84 έναντι 2,31%, HR 0,36,  $p<0,0001$ ), είτε BMS (1,27 έναντι 2,41%, HR 0,52,  $p=0,0009$ ). Συμπερασματικά, φάνηκε πως η πρoασουγγρέλη είναι ανώτερη της κλοπιδογρέλης στα σημεία αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβανομένης και της θρόμβωσης του stent στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που θα υποβληθούν σε PCI, με το μειονέκτημα των αυξημένων αιμορραγικών επεισοδίων.

Μετά από 2 χρόνια από τη δημοσίευση της TRITON-TIMI 38, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης PLATO. Η μελέτη PLATO<sup>55</sup> περιλάμβανε 18.624 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τους οποίους τυχαιοποίησε σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε θεραπεία με τικαγρελόρη (δόση φόρτισης 180mg και δόση συντήρησης 90mg δύο φορές την ημέρα) και η δεύτερη ομάδα έλαβε κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300-600mg και δόση συντήρησης 75mg μία φορά την ημέρα). Ταυτόχρονα, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη σε δόση 75-100mg στο πλαίσιο αντιμετώπισης με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Το μείζον καταληκτικό σημείο της μελέτης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν η εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου, ο θάνατος από αγγειακά αίτια και η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ όσον αφορά την ασφάλεια ήταν η εμφάνιση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας. Ένα επίσης δευτερεύον αλλά σημαντικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό εμφάνισης θρόμβωσης του stent στις δύο ομάδες ασθενών. Από το σύνολο των ασθενών περίπου το 38% παρουσιάστηκε στο νοσοκομείο με STEMI, non-STEMI είχε εμφανίσει το 43% και ασταθή στηθάγχη το 16,7% των ασθενών. Επίσης, το 64,4% των ασθενών αντιμετωπίστηκε με PCI, και τοποθετήθηκε stent στο 60,6% του συνόλου (BMS το 42%, DES το 18,7%). Τα αποτελέσματα της

μελέτης έδειξαν πως τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία συνέβησαν σε ποσοστό 9,8% στην ομάδα της τικαγρελόρης, ενώ στην ομάδα της κλοπιδογρέλης σε ποσοστό 11,7% (hazard ratio, 0.84; 95% confidence interval [CI], 0.77 to 0.92;  $P < 0.001$ ). Το συνολικό ποσοστό αιμορραγιών δεν διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες (11,6% έναντι 11,2% αντίστοιχα), με εξαίρεση την μη σχετιζόμενη με επεμβάσεις αιμορραγία που ήταν υψηλότερη στην ομάδα της τικαγρελόρης (4,5% έναντι 3,8%). Όσον αφορά την θρόμβωση του stent, definite ST συνέβη στο 1,3% και 1,9% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τικαγρελόρη και κλοπιδογρέλη αντίστοιχα (hazard ratio, 0.67; 95% confidence interval [CI], 0.50 to 0.91;  $P < 0.009$ ), probable ή definite ST στο 2,2% και 2,9% αντίστοιχα (hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 0.95;  $P < 0.02$ ), και possible ή probable ή definite ST στο 2,9% και 3,8% των ασθενών αντίστοιχα (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.62 to 0.95;  $P < 0.01$ ). Έτσι, η μελέτη PLATO απέδειξε πως η αντιμετώπιση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με τικαγρελόρη οδήγησε σε λιγότερους θανάτους, εμφράγματα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικά επεισόδια, με παρόμοια ποσοστά συνολικής αιμορραγίας, ενώ ταυτόχρονα μείωσε σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης του stent σε σχέση με την κλοπιδογρέλη.

Η μελέτη ISAR-REACT 5 είναι μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη, τα αποτελέσματα της οποίας ανακοινώθηκαν το 2019<sup>56</sup>. Στη μελέτη αυτή γίνεται σύγκριση των δύο θειενοπυριδινών, της τικαγρελόρης και της πρασουγρέλης, σε ασθενείς που παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 4018 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνει τικαγρελόρη (180mg δόση φόρτισης και 90mg δύο φορές την ημέρα δόση συντήρησης) και τη δεύτερη πρασουγρέλη (60mg δόση φόρτισης και 10mg δόση συντήρησης - 5mg σε ασθενείς >75 ετών και <60kg) στο πλαίσιο αντιμετώπισης ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Σε όλους τους ασθενείς συγχρηγήθηκε ασπιρίνη στο πλαίσιο λήψης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Από το σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν, το 41,1% εμφάνιζε STEMI, το 46,2% non-STEMI και το 12,7% ασταθή στηθάγχη. Τα μείζονα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν ο θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο στο πρώτο έτος, ενώ το καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν τα αιμορραγικά επεισόδια. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως τα μείζονα καταληκτικά σημεία συνέβησαν συχνότερα στην

ομάδα της τικαγρελόρης (9,3% των ασθενών), σε αντίθεση με την ομάδα της πρασουγρέλης (6,9% των ασθενών), (hazard ratio, 1.36; 95% confidence interval [CI], 1.09 to 1.70; P = 0.006). Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά των θανάτων ήταν 4,5% και 3,7% στην ομάδα της τικαγρελόρης και πρασουγρέλης αντίστοιχα (hazard ratio, 1.23; 95% CI, 0.91 to 1.68), του εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 4,8% και 3% (hazard ratio, 1.63; 95% CI, 1.18 to 2.25) και του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 1,1% και 1% αντίστοιχα (hazard ratio, 1.17; 95% CI, 0.63 to 2.15). Επίσης τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια στις δύο ομάδες παρουσιάστηκαν σε ποσοστό 5,4% με την τικαγρελόρη και 4,8% με την πρασουγρέλη. Κάτι ακόμη σημαντικό που προέκυψε από τη μελέτη ήταν η σύγκριση των δύο αυτών αντιαθρομβωτικών φαρμάκων στην πιθανότητα θρόμβωσης του stent. Έτσι, Definite ST συνέβη στο 1,1% των ασθενών στην ομάδα της τικαγρελόρης και μόλις στο 0,6% των ασθενών στην ομάδα της πρασουγρέλης. Ομοίως Definite ST ή Probable ST εμφανίστηκε στο 1,3% και 1% των ασθενών αντίστοιχα (hazard ratio, 1.30; 95% CI, 0.72 - 2.33). Συμπερασματικά η μελέτη έδειξε πως η πρασουγρέλη είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με την τικαγρελόρη στην πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης και της θρόμβωσης του stent, διατηρώντας ένα εξίσου καλό προφίλ ασφαλείας όσον αφορά τα αιμορραγικά συμβάντα.

Τέλος, σε μία μετα-ανάλυση του 2018 από τον Huang<sup>57</sup>, μελετήθηκε ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent όταν χορηγείται DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με χορήγηση τριπλής αντιαθρομβωτικής αγωγής με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και σιλοσταζόλη. Η πρώτη ομάδα της DAPT αποτελούνταν από 6035 ασθενείς και η δεύτερη ομάδα της τριπλής αγωγής αποτελούνταν από 5843 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η προσθήκη σιλοσταζόλης δεν οδηγούσε σε επιπλέον όφελος και η πιθανότητα θρόμβωσης του stent ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών (OR: 0.65, 95% CI: 0.38–1.10, P = 0.11). Το παραπάνω μάλιστα φάνηκε πως ισχύει τόσο για την οξεία και υποξεία ST, όσο και για την όψιμη.

### 3.1.2 Αντιπηκτική αγωγή

Οι δύο οδοί του καταρράκτη της πήξης, η ενδογενής και η εξωγενής, συναντώνται στον παράγοντα X. Ο παράγοντας αυτός παίζει σπουδαίο ρόλο στον μηχανισμό της πήξης

καθώς οδηγεί στην παραγωγή της θρομβίνης, η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες και ενεργοποιεί τη συσώρευση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα τη δημιουργία και τη σταθεροποίηση του θρόμβου. Έτσι, υπήρξε η σκέψη πως η αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη πιθανότητα ισχαιμικών συμβάντων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Στην APRAISE-2<sup>58</sup>, 7392 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα ασθενών έλαβε απιξαμπάνη 5mg σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και P2Y12, κυρίως κλοπιδογρέλη), ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε placebo σε συνδυασμό με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ως μείζονα καταληκτικά σημεία της μελέτης τέθηκαν ο καρδιαγγειακός θάνατος, η εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ το σημείο ασφάλειας ήταν οι μείζονες αιμορραγίες. Επίσης, ανάμεσα στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν και η εμφάνιση θρόμβωσης του stent. Η μελέτη οδηγήθηκε σε πρόωρη διακοπή της, καθώς τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας εμφανίστηκαν σε ποσοστό 7,5% και 7,9% στις δύο ομάδες αντίστοιχα (hazard ratio with apixaban, 0.95; 95% confidence interval [CI], 0.80 to 1.11; P = 0.51), με την ομάδα της απιξαμπάνης να εμφανίζει σημαντικά περισσότερες αιμορραγίες (hazard ratio with apixaban, 2.59; 95% CI, 1.50 to 4.46; P = 0.001). Έτσι, από τη μελέτη αυτή φάνηκε πως η προσθήκη απιξαμπάνης στην κλασσική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο δεν μειώνει τα ισχαιμικά συμβάντα, αυξάνοντας συγχρόνως σημαντικά τα αιμορραγικά επεισόδια.

Μετά την αποτυχία της APRAISE-2 να αναδείξει μείωση των ισχαιμικών συμβάντων με την προσθήκη απιξαμπάνης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, υπήρξε η δημοσίευση της ATLAS ACS 2-TIMI 51<sup>59</sup>. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε ως διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που χώρισε 15.526 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε τρεις ομάδες. Όλες οι ομάδες έλαβαν DAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (ή τικλοπιδίνη), όμως στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν συγχρόνως ριβαροξαμπάνη 2.5mg (δύο φορές την ημέρα), στη δεύτερη ομάδα έλαβαν ριβαροξαμπάνη 5mg (δύο φορές την ημέρα) και στην τρίτη ομάδα χορηγήθηκε placebo. Όσον αφορά την εκδήλωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, το 50,3% των ασθενών είχε παρουσιαστεί με STEMI, το 25,6% με non-

STEMI και το 24% με ασταθή στηθάγχη. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ σημείο ασφάλειας ήταν τα αιμορραγικά επεισόδια. Στα δευτερεύοντα σημεία της μελέτης ανήκε και ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent. Μετά από κατά μέσο όρο 13 μήνες διάρκειας παρακολούθησης των ασθενών, φάνηκε πως τα καταληκτικά σημεία ήταν λιγότερα (8,9% έναντι 10,7%) στις ομάδες που χορηγήθηκε ριβαροξαμπάνη (hazard ratio in the rivaroxaban group, 0.84; 95% confidence interval [CI], 0.74 to 0.96;  $P = 0.008$ ), ενώ αυξήθηκε ο κίνδυνος των μείζονων αιμορραγιών (2.1% vs. 0.6%,  $P < 0.001$ ), όπως και των ενδοκράνιων αιμορραγιών (0.6% vs. 0.2%,  $P = 0.009$ ), χωρίς ωστόσο να αυξηθούν οι θανατηφόρες αιμορραγίες (0.3% vs. 0.2%,  $P = 0.66$ ). Μάλιστα, όπως αναμενόταν, η ριβαροξαμπάνη των 2,5mg οδήγησε σε λιγότερες αιμορραγίες από το σκέλος των 5mg (0.1% vs. 0.4%,  $P = 0.04$ ). Όσον αφορά τη θρόμβωση του stent, στις ομάδες ασθενών που έλαβαν ριβαροξαμπάνη εμφανίστηκε σε ποσοστό 2,3% σε αντίθεση με το 2,9% στην ομάδα του placebo (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.51 to 0.93;  $P = 0.02$ ). Έτσι η μελέτη έδειξε πως η προσθήκη ριβαροξαμπάνης στη DAPT των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μειώνει τα ισχαιμικά συμβάντα, όπως και την ST, με κόστος την αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων, με τον μικρότερο κίνδυνο αυτών να εμφανίζεται όταν χρησιμοποιείται η ριβαροξαμπάνη των 2,5mg.

Στον αντίποδα αυτών, άλλη μια μελέτη για τη χρήση των αντιπηκτικών στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ήταν η GEMINI-ACS-1<sup>60</sup>. Στη μελέτη αυτή, 3037 ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνει ριβαροξαμπάνη 2.5mg και ένα P2Y12 και τη δεύτερη να λαμβάνει ασπιρίνη και ένα P2Y12. Τα P2Y12 που χορηγήθηκαν ήταν είτε η κλοπιδογρέλη ή η τικαγρελόρη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα αιμορραγικά επεισόδια, που ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ήταν παρόμοια στα δύο σκέλη ασθενών (5.3% έναντι 4.9%,  $p = 0.58$ ). Στα δευτερεύοντα σημεία συμπεριλαμβάνονταν η θρόμβωση του stent με το ποσοστό εμφάνισης να είναι επίσης ίδιο (1.1% έναντι 1.1%,  $p = 0.86$ ).

Τέλος, όσον αφορά τη βαρφαρίνη, ένα παλαιότερο αντιπηκτικό φάρμακο, που στοχεύει στους παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (II, IV, IX, X), είναι γνωστό

εδώ και πολλά έτη πως συγκρινόμενη με τη DAPT, μειονεκτεί στην εμφάνιση ισχαιμικών συμβάντων και ST στους ασθενείς που φέρουν στεφανιαίο stent<sup>30</sup>.

### 3.1.3 Κατευθυντήριες Γραμμές

Οι ασθενείς με ST είναι μία ειδική κατηγορία ασθενών, καθώς παρότι η ST συμβαίνει σπάνια, εφόσον συμβεί, μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών. Λόγω της μικρής συχνότητας εμφάνισης της ST, δεν υπάρχουν δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που να ρίχνουν περισσότερο φως στο συγκεκριμένο θέμα. Έτσι, τα όποια συμπεράσματα υπάρχουν έχουν εξαχθεί από μικρότερες μελέτες, μελέτες παρατήρησης ή καταγραφές από διάφορα κέντρα. Όσον αφορά τον κίνδυνο υποτροπής της ST, φαίνεται να είναι υπαρκτός και μάλιστα μεγαλύτερος τους πρώτους μήνες μετά το επεισόδιο. Τα δεδομένα από τις μελέτες PLATO και TRITON TIMI 38, της τικαγρελόρης και πρασουγρέλης αντίστοιχα, έδειξαν μείωση του κινδύνου ST με τη χρήση των φαρμάκων αυτών έναντι της κλοπιδογρέλης. Έτσι, οι ασθενείς που έχουν υποστεί ένα επεισόδιο ST προτείνεται να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία θα αποτελείται από ασπιρίνη και από ένα πιο ισχυρό P2Y12 παράγοντα, αντικαθιστώντας έτσι την κλοπιδογρέλη με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη<sup>40</sup>. Όσον αφορά τη διάρκεια της διπλής αυτής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, το σύνηθες σενάριο στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι να χορηγείται για 12 μήνες από το επεισόδιο, ωστόσο υπάρχουν κατηγορίες ασθενών που φαίνεται ότι ωφελούνται από συντομότερη ή από παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας. Η αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να χορηγείται με σεβασμό τόσο στο θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς, όσο και στον αιμορραγικό. Για την πρόβλεψη των δύο αυτών καταστάσεων έχουν αναπτυχθεί διάφορα σκορ όπως το DAPT score και το PRECISE-DAPT score. Το PRECISE-DAPT score αποτελείται από 5 παράγοντες: την ηλικία του ασθενούς, τον αιματοκρίτη, τα λευκά αιμοσφαίρια, τη κάθαρση κρεατινίνης και το ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας. Έτσι, όταν το PRECISE-DAPT score είναι  $\geq 25$ , τότε οι ασθενείς φαίνεται ότι δε θα ωφεληθούν από παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής τους, καθώς αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος αιμορραγικών επεισοδίων. Ομοίως, όταν το PRECISE-DAPT score είναι  $< 25$  φαίνεται πως οι ασθενείς ωφελούνται από την παράταση της αγωγής τους καθώς μειώνονται τα ισχαιμικά συμβάντα συμπεριλαμβανομένης και της θρόμβωσης του stent, χωρίς να αυξάνεται σημαντικά ο

κίνδυνος αιμορραγίας. Το πρόβλημα με αυτά τα score είναι πως ενώ κάποια είναι πιο επικυρωμένα σε σχέση με άλλα, κανένα δεν έχει μελετηθεί σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2020<sup>41</sup> για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST, έχουν δημοσιευθεί κριτήρια που αυξάνουν τον ισχαιμικό κίνδυνο του ασθενούς άρα η παρουσία τους μπορεί να παρατείνει την διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στα κριτήρια αυτά περιλαμβάνονται ο σακχαρώδης διαβήτης, το ιστορικό υποτροπής εμφράγματος του μυοκαρδίου, η πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος, η πρώιμη στεφανιαία νόσος, συνυπάρχοντα φλεγμονώδη νοσήματα και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια καθώς και τεχνικά ζητήματα που αφορούν τα stents, όπως ο αριθμός των stents, το μήκος των stents και το ιστορικό θρόμβωσης του stent. Αναλόγως με το πόσα από τα παραπάνω κριτήρια πληροί ο ασθενής, χαρακτηρίζεται ως αυξημένου ή μετρίου θρομβωτικού κινδύνου και προτείνεται με σύσταση (IIa) και (IIb) αντίστοιχα, η παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εφόσον δεν έχει εμφανιστεί κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της κλασσικής 12μηνιαίας θεραπείας.

Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένα στοιχεία από τις σημαντικότερες μελέτες που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς με θρόμβωση του stent:

**Πίνακας 3.** Σύνοψη σημαντικότερων μελετών

Κλινική μελέτη	Μέγεθος δείγματος	Αντιμετώπιση	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
TRITON-TIMI 38 (2007)	n = 13.608	Πρασουγρέλη (60mg δόση φόρτισης, έπειτα 10mg o.d*) έναντι Κλοπιδογρέλης (300mg δόση φόρτισης, έπειτα 75mg o.d*)	MACE: HR: 0.81 (0.73-0.90), p <0.001 Μείζων αιμορραγία: HR: 1.32 (1.03–1.68), p = 0.03 ST: HR: 0.48 (0.36–0.64), p <0.001	Μείωση των MACE και μείωση της ST με τη χρήση της πρασουγρέλης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, όμως αύξηση των μείζονων αιμορραγιών
PLATO (2009)	n= 18.624	Τικαγρελόρη (180mg δόση φόρτισης, έπειτα 90mg b.i.d*) Έναντι Κλοπιδογρέλης (300-600mg	MACE: HR: 0.84 (0.77-0.92), p <0.001 Μείζων αιμορραγία: HR: 1.04 (0.95–1.13), p = 0.43	Μείωση των MACE και μείωση της ST με τη χρήση της πρασουγρέλης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, χωρίς σημαντική αύξηση

		δόση φόρτισης, έπειτα 75mg o.d*)	ST: HR: 0.67 (0.50–0.91), p <0.009	των μείζονων αιμορραγιών
ISAR-REACT 5 (2019)	n= 4018	Τικαγρελόρη (180mg δόση φόρτισης, έπειτα 90mg b.i.d*) Έναντι Πρασουγρέλης (60mg δόση φόρτισης, έπειτα 10mg o.d*)	MACE: HR: 1.36 (1.09-1.70), p =0.006 Μείζων αιμορραγία: HR: 1.12 (0.83–1.51), p = 0.46 ST: HR: 1.30 (0.72–2.33)	Μείωση των MACE και μείωση της ST με τη χρήση της πρασουγρέλης σε σύγκριση με την τικαγρελόρη, χωρίς σημαντική αύξηση των μείζονων αιμορραγιών

\*o.d: μία φορά την ημέρα, b.i.d: δύο φορές την ημέρα

## Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Η θρόμβωση των στεφανιαίων stents είναι ένα ασύνηθες φαινόμενο που όμως από τη στιγμή που εμφανισθεί οδηγεί σε δυσάρεστες συνέπειες για τον ασθενή, όπως σε ένα νέο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή ακόμη και σε θάνατο. Με την πάροδο των ετών και την εξέλιξη της τεχνολογίας στα stents που τοποθετούνται στα στεφανιαία αγγεία, η εμφάνιση της ST μειώθηκε σημαντικά. Η βάση της θεραπείας ενός επεισοδίου θρόμβωσης του stent είναι, πέραν της διόρθωσης των τεχνικών σφαλμάτων, η χορήγηση της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής. Η βέλτιστη αυτή αγωγή, έχει φανεί από διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές όπως η PLATO<sup>55</sup> και η TRITON-TIMI 38<sup>53</sup>, πως είναι η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη σε συνδυασμό με ένα ισχυρής δράσης P2Y12 όπως είναι η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη. Το χρονικό διάστημα που θα πρέπει να χορηγείται αυτή η φαρμακοθεραπεία πρέπει να ξεπερνά τους 12 μήνες όταν οι ασθενείς θεωρούνται πολύ αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου, εφόσον φυσικά δεν έχει συμβεί κάποιο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Μάλιστα, το ίδιο προτείνεται και από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές του 2017<sup>40</sup>, που κάνουν λόγο για εντατικοποίηση της αγωγής με ένα πιο ισχυρό P2Y12 μετά από ένα επεισόδιο ST, θεωρώντας μη αποδεκτή τη χορήγηση κλοπιδογρέλης ως το ένα από τα δύο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.



Πριν τη δημοσίευση των δύο μεγάλων κλινικών μελετών PLATO και TRITON TIMI 38, οι οποίες έδειξαν πως η ενίσχυση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τικαγρελόρη και πρασουγρέλη έναντι της κλοπιδογρέλης οδηγεί σε μειωμένο κίνδυνο ST, υπήρχαν ήδη σκέψεις και παρόμοια συμπεράσματα από μικρότερες μελέτες. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Lee et al.<sup>43</sup>, φάνηκε πως οι περισσότερες θρομβώσεις του stent συνέβησαν στο πρώτο εξάμηνο από την τοποθέτηση του, κατά τη διάρκεια δηλαδή χορήγησης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Έτσι, οι ερευνητές είχαν συμπεράνει πως παρά τη θεραπεία συντήρησης με τα προαναφερθέντα φάρμακα, ίσως είναι απαραίτητη η ενίσχυση της θεραπείας, αντικαθιστώντας την κλοπιδογρέλη με ένα πιο ισχυρό αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα.

Όπως επισημάνθηκε προηγουμένως από αρκετές μελέτες, η αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων κάποιων ασθενών παρά την χορηγούμενη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντίσταση στην αγωγή με κλοπιδογρέλη, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για θρόμβωση του stent. Ωστόσο, μία μελέτη του 2013<sup>61</sup> που περιέλαβε 308 ασθενείς στους οποίους είχε τοποθετηθεί DES και στους οποίους διενεργήθηκε OCT και μέτρηση μέσω του VerifyNow της αντίστασης στη φαρμακοθεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη είχε αντίθετα αποτελέσματα. Στη μελέτη αυτή φάνηκε για πρώτη φορά πως δεν υπήρχε συσχέτιση του κινδύνου σχηματισμού θρόμβου εντός του stent με την αντίσταση στην ασπιρίνη ή την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, και πως ο μόνος παράγοντας που φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με τη θρόμβωση είναι το μεγάλο μήκος του τοποθετημένου stent. Μάλιστα οι ερευνητές της παραπάνω μελέτης κάνουν σύσταση να μην χρησιμοποιούνται δοκιμασίες μέτρησης της αντίστασης στη φαρμακοθεραπεία στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ομοίως, σε άλλη μία τυχαιοποιημένη μελέτη 2440 ασθενών<sup>62</sup> φάνηκε πως η τυχαία ανεύρεση αυξημένης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων μετά από την PCI, δεν οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων, όπως και θρόμβωσης του stent και επομένως δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ST.

Επίσης, έχει φανεί από πολλές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, πως αντίσταση στη θεραπεία μπορεί να συμβεί λόγω διάφορων πολυμορφισμών του κυτοχρώματος P450 2C19 του ήπατος. Το CYP2C19 φυσιολογικά παίζει ρόλο στην μετατροπή της

κλοπιδογρέλης σε ενεργό φάρμακο, οπότε πολυμορφισμοί αυτού, όπως ο CYP2C19\*2, σχετίζονται με μειωμένη ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης, που οδηγεί σε αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή δράση αυτής και έτσι σε συχνότερα ισχαιμικά συμβάντα, όπως η θρόμβωση του stent. Ωστόσο, παρά το γεγονός πως η μετάλλαξη αυτή είναι αρκετά πιο συχνή στους Ιάπωνες σε σχέση με τους Ευρωπαίους<sup>63</sup>, δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην επίπτωση εμφάνισης ST μεταξύ των δύο αυτών πληθυσμών<sup>64</sup>. Ως εξήγηση του παραπάνω μπορούν να θεωρηθούν τα εξής: Πρώτον, οι Ιάπωνες έχουν κατά μέσο όρο μικρότερη σωματοδομή σε σχέση με τους Ευρωπαίους και έτσι η δοσολογία της κλοπιδογρέλης -παρότι ίδια- ίσως έχει σημαντικότερη δράση στον πληθυσμό αυτό. Δεύτερον, τεχνικές που έχει φανεί πως βοηθούν στην τοποθέτηση του κατάλληλου stent στον κάθε ασθενή όπως η IVUS, φαίνεται πως χρησιμοποιούνται συχνότερα στον Ιαπωνικό πληθυσμό, κάτι που μπορεί να οδηγεί σε μικρότερη εμφάνιση επιπλοκών μετά την τοποθέτηση ενός stent.

Προηγουμένως αναφέρθηκε η πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη ISAR-REACT 5 που έδειξε την ανωτερότητα της πρασουγρέλης συγκρινόμενη με την τικαγρελόρη στην εμφάνιση ισχαιμικών συμβάντων συμπεριλαμβανομένης και της θρόμβωσης του stent, χωρίς αύξηση των μείζονων αιμορραγιών<sup>56</sup>. Ωστόσο, στην βιβλιογραφία υπάρχει μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η PRAGUE 18, που δημοσιεύτηκε το 2016 και δε συμβαδίζει με το παραπάνω εύρημα. Η μελέτη PRAGUE 18<sup>65</sup> τυχαιοποίησε 1230 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε αντιμετώπιση με τικαγρελόρη και σε αντιμετώπιση με πρασουγρέλη (λαμβάνοντας συγχρόνως ασπιρίνη), θέτοντας ως μείζονα καταληκτικά σημεία το θάνατο, την ανάγκη επέμβασης επαναιμάτωσης, το εγκεφαλικό επεισόδιο και τα μείζονα αιμορραγικά γεγονότα. Στη μελέτη αυτή αρχικά παρουσιάστηκαν αποτελέσματα που σύγκριναν την πρασουγρέλη και την τικαγρελόρη μετά από τον πρώτο μήνα χορήγησης τους, ωστόσο υπήρξε και πιο μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών αυτών και έτσι δημοσιεύτηκαν αποτελέσματα σύγκρισης των δύο αυτών φαρμάκων μετά από ένα έτος χορήγησης τους<sup>66</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών μετά το ένα έτος παρακολούθησης, με τα μείζονα καταληκτικά σημεία να συμβαίνουν στο 6,6% των ασθενών με πρασουγρέλη και στο 5,7% των ασθενών με τικαγρελόρη (hazard ratio: 1.167;

95% confidence interval: 0.742 to 1.835;  $p=0.503$ ). Όσον αφορά τη θρόμβωση του stent, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των φαρμάκων, με την Definite ST να εμφανίζεται σε ποσοστό 1,1% και 1,5% των ασθενών που έλαβαν πρασουγρέλη και τικαγρελόρη αντίστοιχα ( $p=0.535$ ).

Τα τελευταία έτη, τα αντιπηκτικά φάρμακα κερδίζουν χώρο στην αντιμετώπιση ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο όπως φαίνεται και από τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST<sup>41</sup>. Όσον αφορά τον ρόλο των αντιπηκτικών στη θρόμβωση των στεφανιαίων stents, έχουν δημοσιευθεί μελέτες με ποικίλα αποτελέσματα. Στην APPRAISE-2<sup>58</sup>, φάνηκε πως η προσθήκη απιξαμπάνης στην DAPT σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο δεν προστατεύει από ισχαιμικά συμβάντα ενώ αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο, στην ATLAS ACS 2-TIMI 51<sup>59</sup>, η προσθήκη ριβαροξαμπάνης 2.5mg στον ίδιο πληθυσμό ασθενών μειώνει τα ισχαιμικά συμβάντα αυξάνοντας ωστόσο τις αιμορραγίες, ενώ στη GEMINI-ACS-1<sup>60</sup>, δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στις αιμορραγίες και στην θρόμβωση του stent με τη χορήγηση ριβαροξαμπάνης 2.5mg μαζί με P2Y12 σε σχέση με χορήγηση ασπιρίνης με P2Y12. Έτσι, πέραν των περιπτώσεων ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, φαίνεται πως τα αντιπηκτικά ίσως έχουν θέση και στις περιπτώσεις θρόμβωσης του stent, αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να φανεί επαναληψιμότητα στα αποτελέσματα ώστε να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα.

Μία θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της θρόμβωσης του stent που δεν έχει αναφερθεί ως τώρα είναι η αναρρόφηση του σχηματισθέντος στο στεφανιαίο αγγείο θρόμβου. Το 2011 δημοσιεύτηκε μία μελέτη<sup>67</sup> που παρουσίασε τα πλεονεκτήματα της αναρρόφησης του θρόμβου σε ασθενείς που παρουσίασαν definite ST. Έτσι, από μία βάση δεδομένων με 11.346 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε PCI σε βάθος 8-ετίας, αναγνώρισαν 113 ασθενείς που εμφάνισαν ST, από τους οποίους το 45% αντιμετωπίστηκε με αναρρόφηση του θρόμβου και το 55% αντιμετωπίστηκε με την κλασσική μέθοδο της PCI. Στην ομάδα αναρρόφησης, η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε ήταν είτε ένας 6Fr Export Aspiration Catheter ή ένας 6Fr Diver Clot Extraction Catheter. Η φαρμακευτική αγωγή φόρτισης που χορηγήθηκε στο σύνολο των ασθενών ήταν ασπιρίνη 500mg, κλοπιδογρέλη 600mg και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) σε δόση 5000IU. Ένα σημείο που

διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ήταν το χρονικό σημείο εμφάνισης της θρόμβωσης, και παρότι το ποσοστό Early ST ήταν παρόμοιο (49% στην ομάδα αναρρόφησης έναντι 55% στην ομάδα κλασσικής PCI), το ποσοστό εμφάνισης Late ST ήταν 16% και 32% αντίστοιχα, ενώ very late ST ήταν 35% και 13% αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως η θνητότητα σε βάθος ενός έτους στην ομάδα της αναρρόφησης και της κλασσικής PCI ήταν αντιστοίχως 12% και 21%, υποτροπή της ST συνέβη στο 9,8% και 11% αντίστοιχα, ενώ η εμφάνιση περιφερικής εμβολής του θρόμβου ήταν μόλις 14% όταν χρησιμοποιήθηκε αναρρόφηση, σε αντίθεση με το 37% στην άλλη ομάδα ασθενών. Τέλος, η επαναιμάτωση με βάση το TIMI 3 flow ήταν βελτιωμένη στην ομάδα της αναρρόφησης (odds ratio 3.16, 95% confidence interval 1.22 to 8.17,  $p = 0.018$ ). Συμπερασματικά, όταν χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της αναρρόφησης του θρόμβου, τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα σε όλα τα σημεία της μελέτης. Παρόλα αυτά, σε μία μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 17 μελέτες και συνολικά 20.960 ασθενείς φάνηκε πως η αναρρόφηση του θρόμβου πριν την πρωτογενή αγγειοπλαστική σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, χωρίς να οδηγεί σε βελτίωση της πρόγνωσης και λοιπών ισχαιμικών συμβάντων<sup>68</sup>.

Τέλος, σημαντικός περιορισμός αποτελεί το μέγεθος των περισσότερων μελετών που δημοσιεύτηκαν και συσχετίζουν την πιθανότητα εμφάνισης ST με την αντίσταση στην διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Καθώς η θρόμβωση του stent αποτελεί ένα σπάνιο γεγονός, οι περισσότερες μελέτες έχουν ως πληθυσμό μερικές δεκάδες μόνο ασθενών. Έτσι, λείπουν δεδομένα από μεγάλες διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες και τα αποτελέσματα αυτών στηρίζονται κατά κόρον σε μελέτες καταγραφής από διάφορα κέντρα.

## **Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, η θρόμβωση του stent αποτελεί μία σπάνια κατάσταση, η οποία ωστόσο μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικές συνέπειες για τον ασθενή. Μετά από θρόμβωση των στεφανιαίων stents, πολλές μελέτες της βιβλιογραφίας καθώς και πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές συμφωνούν στην ενίσχυση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής

αγωγής με αντικατάσταση της κλοπιδογρέλης από ένα πιο ισχυρό P2Y12 παράγοντα, όπως η πρασουγρέλη ή η τικαγρελόρη, σε συγχορήγηση με ασπιρίνη. Ωστόσο, λόγω της σπανιότητας των περιστατικών θρόμβωσης του stent, οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν μικρό δείγμα ασθενών, αφήνοντας έτσι ανοιχτό το πεδίο για περισσότερη έρευνα, ώστε να εξαχθούν επιπρόσθετα συμπεράσματα πάνω στο θέμα.

## Βιβλιογραφία

1. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Es GA Van, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation*. *Circulation*; 2007. p. 2344–2351.
2. Ullrich H, Münzel T, Gori T. Coronary stent thrombosis—predictors and prevention. *Dtsch. Arztebl. Int.* Deutscher Arzte-Verlag GmbH; 2020. p. 320–326.
3. McKavanagh P, Zawadowski G, Ahmed N, Kutryk M. The evolution of coronary stents. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 219–228.
4. Serruys PW, Rutherford JD. The Birth, and Evolution, of Percutaneous Coronary Interventions: A Conversation with Patrick Serruys, MD, PhD. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 97–100.
5. Serruys PW, Jaegere P de, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Heuvel P van den, Delcan J, Morel M. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 1994;331:489–495.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shalnovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 1994;331:496–501.
7. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbæk H, Menichelli M, Sabaté M, Sutorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schömig A. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 2007;356:1030–1039.

8. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* N Engl J Med; 2013;368:254–265.
9. Polimeni A, Sorrentino S, Spaccarotella C, Mongiardo A, Sabatino J, Rosa S De, Gori T, Indolfi C. Stent Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention: From Bare-Metal to the Last Generation of Drug-Eluting Stents. *Cardiol. Clin.* W.B. Saunders; 2020. p. 639–647.
10. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Assoc. *J Am Coll Cardiol* Elsevier USA; 2016;68:1116–1139.
11. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, Sudhir K, Smith RS, Cao S, Theodoropoulos K, Cutlip DE, Lansky AJ, Stone GW. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: Final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical evaluation of the Xience v everolimus eluting coronary stent system in the treatment of p. *JACC Cardiovasc Interv* JACC Cardiovasc Interv; 2013;6:914–922.
12. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Caputo R, Xenopoulos N, Applegate R, Gordon P, White RM, Sudhir K, Cutlip DE, Petersen JL. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: Two-year clinical follow-up from the clinical evaluation of the xience V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation* Circulation; 2009;119:680–686.
13. Giannini F, Pagnesi M, Campo G, Donahue M, Ferri LA, Briguori C, Stefanini GG, Scardala R, Sardella G, Rosa S De, Figini F, Monello A, Pastormerlo LE, Testa L, Nicolino A, Ielasi A, Durante A, Leone A, Tzanis G, Mangieri A, Ciccarelli G, Briani M, Reimers B, Ceccacci A, Indolfi C, Sheiban I, Palmieri C, Bedogni F, Tespili M, Latib A, et al. Italian Multicenter Registry of Bare Metal Stent Use in

Modern Percutaneous Coronary Intervention Era (AMARCORD): A multicenter observational study. *Catheter Cardiovasc Interv* John Wiley and Sons Inc.; 2020;97.

14. Urban P, Abizaid A, Chevalier B, Greene S, Meredith I, Morice MC, Pocock S. Rationale and design of the LEADERS FREE trial: A randomized double-blind comparison of the BioFreedom drug-coated stent vs the Gazelle bare metal stent in patients at high bleeding risk using a short (1 month) course of dual antiplatelet therapy. *Am Heart J* Am Heart J; 2013;165:704–709.
15. Cassese S, Ndrepepa G, Byrne RA, Kufner S, Lahmann AL, Mankarious N, Xhepa E, Laugwitz KL, Schunkert H, Fusaro M, Kastrati A, Joner M. Outcomes of patients treated with ultrathin-strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus fluoropolymer-based everolimus-eluting stents: A meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* EuroPCR; 2018;14:224–231.
16. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antiplatelet Therapy After Implantation of Bioresorbable Vascular Scaffolds: A Review of the Published Data, Practical Recommendations, and Future Directions. *JACC Cardiovasc. Interv.* Elsevier Inc.; 2017. p. 425–437.
17. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, Benn HA, Gaglia MA, Torguson R, Waksman R. Scaffold Thrombosis after Percutaneous Coronary Intervention with ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* Elsevier Inc.; 2016;9:12–24.
18. Ge J, Yu H, Li J. Acute Coronary Stent Thrombosis in Modern Era: Etiology, Treatment, and Prognosis. *Cardiol. S.* Karger AG; 2017. p. 246–255.
19. D’Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, Castagno D, Lagerqvist B, La Torre Hernandez JM De, Berg JM Ten, Brodie BR, Urban P, Jensen LO, Sardi G, Waksman R, Lasala JM, Schulz S, Stone GW, Airolidi F, Colombo A, Lemesle G, Applegate RJ, Buonamici P, Kirtane AJ, Undas A, Sheiban I, Gaita F, Sangiorgi G, Modena MG, Frati G, Biondi-Zoccai G. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: Evidence from an international collaborative meta-analysis including



- 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* Int J Cardiol; 2013;167:575–584.
20. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, Mieghem C van, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* Elsevier B.V.; 2010;375:201–209.
  21. Centemero MP, Stadler JR. Stent thrombosis: An overview. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* Expert Rev Cardiovasc Ther; 2012. p. 599–615.
  22. Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, Williams DO, Kimura T, Moliterno DJ. Stent Thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier USA; 2010. p. 1357–1365.
  23. Jensen LO, Thayssen P, Maeng M, Ravkilde J, Krusell LR, Raungaard B, Junker A, Terkelsen CJ, Veien KT, Villadsen AB, Kaltoft A, Tilsted HH, Hansen KN, Aaroe J, Kristensen SD, Hansen HS, Jensen SE, Madsen M, Bøtker HE, Berencsi K, Lassen JF, Christiansen EH. Randomized comparison of a biodegradable polymer ultrathin strut sirolimus-eluting stent with a biodegradable polymer biolimus-eluting stent in patients treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* Lippincott Williams and Wilkins; 2016;9.
  24. Lee SY, Hong MK, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Kim HS, Valgimigli M, Palmerini T, Stone GW. Clinical outcomes of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients with different cardiovascular risk factors. *Clin Res Cardiol* Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2017;106:165–173.
  25. Gopalakrishnan M, Lotfi AS. Stent Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* Thieme Medical Publishers, Inc.; 2018;44:46–51.
  26. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KKL, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP. Stent Thrombosis after Successful Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Circulation* Circulation; 2004;109:1930–

1932.

27. Yang J, Fan Z-X, Yang C-J, Wang H-B. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Shorter (Less or Equal Than 6 Months) and Longer (More or Equal Than 12 Months) Dual Anti-Platelet Therapy Following Drug-Eluting Coronary Stents. *Iran Red Crescent Med J* DoNotEdit; 2015;17.
28. Pregowski J, Witkowski A, Sitkiewicz D. Significance of Aspirin and Clopidogrel Resistance in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Curr Vasc Pharmacol* Bentham Science Publishers Ltd.; 2007;5:135–140.
29. Mao L, Jian C, Changzhi L, Dan H, Suihua H, Wenyi T, Wei W. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:517–527.
30. Brilakis ES, Patel VG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: A review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* American Medical Association; 2013. p. 189–198.
31. Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, Honda Y, Kume T, Aizawa T, Mitsudo K, Miyazaki S, Yamaguchi T, Hiyoshi E, Nishimura E, Isshiki T. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the registry of stent thrombosis for review and reevaluation . *Circulation* Circulation; 2010;122:52–61.
32. Buccheri S, Franchina G, Romano S, Puglisi S, Venuti G, D'Arrigo P, Francaviglia B, Scalia M, Condorelli A, Barbanti M, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Clinical Outcomes Following Intravascular Imaging-Guided Versus Coronary Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of 31 Studies and 17,882 Patients. *JACC Cardiovasc Interv* Elsevier Inc.; 2017;10:2488–2498.
33. Jang JS, Song YJ, Kang W, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Cho KI, Kim BH,

- Park YH, Je HG, Kim DS. Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* Elsevier Inc.; 2014;7:233–243.
34. Muller J, Madder R. OCT-NIRS Imaging for Detection of Coronary Plaque Structure and Vulnerability. *Front Cardiovasc Med* Frontiers Media SA; 2020;7.
  35. Maehara A, Matsumura M, Ali ZA, Mintz GS, Stone GW. IVUS-Guided Versus OCT-Guided Coronary Stent Implantation: A Critical Appraisal. *JACC Cardiovasc. Imaging*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1487–1503.
  36. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, Gielen S, Harjola VP, Katus HA, Knuuti J, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* Oxford University Press; 2018. p. 119–177.
  37. Lugo LM, Ferreiro JL. Dual antiplatelet therapy after coronary stent implantation: Individualizing the optimal duration. *J. Cardiol. Japanese College of Cardiology (Nippon-Sinzobyō-Gakkai)*; 2018. p. 94–104.
  38. Costa F, Valgimigli M. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after coronary stent implantation: To go too far is as bad as to fall short. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* AME Publishing Company; 2018. p. 630–646.
  39. Montalescot G, Brieger D, Dalby AJ, Park SJ, Mehran R. Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: A review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier USA; 2015. p. 832–847.
  40. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Zamorano JL, Levine GN, Badimon L, Vranckx P, Agewall S, Andreotti F, Antman

- E, Barbato E, Bassand JP, Bugiardini R, Cikirikcioglu M, Cuisset T, Bonis M De, Delgado V, Fitzsimons D, Galiè N, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* Oxford University Press; 2018;39:213–254.
41. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Kastrati A, Mamas MA, Aboyans V, Angiolillo DJ, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* Oxford University Press (OUP); 2020;
  42. Sambu N, Radhakrishnan A, Dent H, Calver AL, Corbett S, Gray H, Simpson IA, Curzen N. Personalised antiplatelet therapy in stent thrombosis: Observations from the Clopidogrel Resistance in Stent Thrombosis (CREST) registry. *Heart* Heart; 2012;98:706–711.
  43. Lee K, Lee SW, Lee JW, Kim SY, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS, Yoon J, Choe KH. The significance of clopidogrel low-responsiveness on stent thrombosis and cardiac death assessed by the verifynow P 2Y 12 assay in patients with acute coronary syndrome within 6 months after drug-eluting stent implantation. *Korean Circ J* Korean Circ J; 2009;39:512–518.
  44. Rajendran S, Parikh D, Shugman I, French JK, Juergens CP. High on Treatment Platelet Reactivity and Stent Thrombosis. *Heart Lung Circ* Heart Lung Circ; 2011;20:525–531.
  45. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, Ernst A, Sawhney NS, Schatz RA, Teirstein PS. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* Eur Heart J; 2008;29:992–1000.
  46. Pinto Slottow TL, Bonello L, Gavini R, Beauzile P, Sushinsky SJ, Scheinowitz M,

- Kaneshige K, Xue Z, Torguson R, Tantry U, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Kent K, Gurbel P, Waksman R. Prevalence of Aspirin and Clopidogrel Resistance Among Patients With and Without Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Am J Cardiol* Am J Cardiol; 2009;104:525–530.
47. Simon DI, Jozic J. Drug-Eluting Stents and Antiplatelet Resistance. *Am J Cardiol* Elsevier Inc.; 2008;102:29J-37J.
  48. Bouman HJ, Werkum JW Van, Breet NJ, Cate H Ten, Hackeng CM, Berg JM Ten. A case-control study on platelet reactivity in patients with coronary stent thrombosis. *J Thromb Haemost* J Thromb Haemost; 2011;9:909–916.
  49. Patel PA, Augoustides JGT. Progress in platelet medicine: Focus on stent thrombosis and drug resistance. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. J Cardiothorac Vasc Anesth*; 2010. p. 722–727.
  50. Singh T, Cuomo L, Cohen M, A. Ahmad H, S. Aronow W. Use of Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention with Bare-Metal Stents and Different Types of Drug-Eluting Stents. *Curr Clin Pharmacol* Bentham Science Publishers Ltd.; 2013;8:59–66.
  51. Wei YQ, Wang DG, Yang H, Cao H. Cytochrome P450 CYP 2C19\*2 associated with adverse 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One* Public Library of Science; 2015;10.
  52. Pereira NL, Rihal C, Lennon R, Marcus G, Shrivastava S, Bell MR, So D, Geller N, Goodman SG, Hasan A, Lerman A, Rosenberg Y, Bailey K, Murad MH, Farkouh ME. Effect of CYP2C19 Genotype on Ischemic Outcomes During Oral P2Y12 Inhibitor Therapy. *JACC Cardiovasc Interv* JACC Cardiovasc Interv; 2021;
  53. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, Servi S De, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, Ferreira D. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Commentary. *Rev. Port. Cardiol. N Engl J Med*; 2007. p. 1297–1298.

54. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR, Werf F Van de, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomi. *Lancet Elsevier B.V.*; 2008;371:1353–1363.
55. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2009;361:1045–1057.
56. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flügel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Möllmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med Massachusetts Medical Society*; 2019;381:1524–1534.
57. Huang F. Stent thrombosis associated with drug eluting stents on addition of cilostazol to the standard dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol NLM (Medline)*; 2018;19:31.
58. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, Caterina R De, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2011;365:699–708.
59. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, Burton P,

- Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KAA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FWA, Gibson CM. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 2012;366:9–19.
60. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM, Steg PG, James S, Plotnikov A, Mundl H, Welsh R, Bode C, Gibson CM. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: The design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J* Mosby Inc.; 2016;174:120–128.
  61. Park J, Shin DH, Kim BK, Her AY, Kim YH, Choi HH, Kim JS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK. Relationship between aspirin/clopidogrel resistance and intra-stent thrombi assessed by follow-up optical coherence tomography after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* Eur Heart J Cardiovasc Imaging; 2013;14:1181–1186.
  62. Montalescot G, Rangé G, Silvain J, Bonnet JL, Boueri Z, Barthélémy O, Cayla G, Belle L, Belle E Van, Cuisset T, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Collet JP. High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: A landmark analysis of the ARCTIC study. *Circulation* Lippincott Williams and Wilkins; 2014;129:2136–2143.
  63. Hoshino K, Horiuchi H, Tada T, Tazaki J, Nishi E, Kawato M, Ikeda T, Yamamoto H, Akao M, Furukawa Y, Shizuta S, Toma M, Tamura T, Saito N, Doi T, Ozasa N, Jinnai T, Takahashi K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Nishimoto N, Ouchi C, Morimoto T, Kita T, Kimura T. Clopidogrel resistance in Japanese patients scheduled for percutaneous coronary intervention. *Circ J* Circ J; 2009;73:336–342.
  64. Iwasaki M, Sawada T, Shinke T, Okamoto H, Kim S sik, Shite J, Hirata K ichi, Yokoyama M. Repeated intra-stent thrombus formation in a patient with acute coronary syndrome due to poor responsiveness to clopidogrel may be associated

with cytochrome P-450 2C19\*2 polymorphism. *J Cardiol Cases* J Cardiol Cases; 2011;3.

65. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, Knot J, Jarkovsky J, Kala P, Rokyta R, Tousek F, Kramarikova P, Majtan B, Simek S, Branny M, Mrozek J, Cervinka P, Ostransky J, Widimsky P. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation* Lippincott Williams and Wilkins; 2016;134:1603–1612.
66. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, Hromadka M, Knot J, Varvarovsky I, Dusek J, Jarkovsky J, Miklik R, Rokyta R, Tousek F, Kramarikova P, Svoboda M, Majtan B, Simek S, Branny M, Mrozek J, Cervinka P, Ostransky J, Widimsky P. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* Elsevier USA; 2018;71:371–381.
67. Mahmoud KD, Vlaar PJ, Heuvel AFM Van Den, Hillege HL, Zijlstra F, Smet BJGL De. Usefulness of thrombus aspiration for the treatment of coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* Am J Cardiol; 2011;108:1721–1727.
68. Jia S, Liu Y, Yuan J. Evidence in Guidelines for Treatment of Coronary Artery Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* Springer; 2020. p. 37–73.